

Pyrazole derivatives, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.

Patent Number: EP0576357
Publication date: 1993-12-29
Inventor(s): BARTH FRANCIS ST JAMES-AP B (FR); CASELLAS PIERRE (FR); CONGY CHRISTIAN (FR); MARTINEZ SERGE (FR); CARMONA MURIELLE (FR)
Applicant(s): SANOFI ELF (FR)
Requested Patent: EP0576357, B1
Application Number: EP19930401614 19930623
Priority Number(s): FR19920007645 19920623
IPC Classification: C07D231/14; C07D231/12; C07D231/40
EC Classification: C07D231/12B5, C07D231/14, C07D231/40, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D493/08
Equivalents: AU4143893, AU664281, BR1100409, BR9302435, CA2098944, CZ289487, CZ9301172, DE69308395D, DE69308395T, DK576357T, ES2101258T, FI113169B, FI932891, FR2692575, GR3023535T, HU218797, HU64526, IL106099, JP3238801B2, JP6073014, MX9303664, NO302819B, NO932296, NZ247961, RU2119917, SK283399B, SK65493, TW494096, ZA9304511
Cited patent(s): EP0477049; EP0418845; EP0029363; EP0248594

Abstract

The subject of the invention is pyrazole derivatives of formula I:  in which - g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ and w₂, w₃, w₄, w₅ and w₆ are identical or different and independently represent hydrogen, a chlorine or bromine atom, a (C₁-C₃)alkyl, a (C₁-C₃)alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and g₄ optionally represents a phenyl group; - R₄ represents hydrogen or a (C₁-C₃)alkyl; - X represents either a direct bond or a group -(CH₂)_xN(R₃)- in which R₃ represents hydrogen or a (C₁-C₃)alkyl and x represents zero or one; - R represents . a group -NR₁R₂, in which R₁ and R₂ independently represent a (C₁-C₆)alkyl group; an optionally substituted, nonaromatic (C₃-C₁₅)carbocyclic radical; an amino(C₁-C₄)alkyl group in which the amino is optionally disubstituted by a (C₁-C₃)alkyl; a cycloalkyl(C₁-C₃)alkyl in which the cycloalkyl is (C₃-C₁₂); a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, by a (C₁-C₅)alkyl or by a (C₁-C₅)alkoxy; a phenyl(C₁-C₃)alkyl; a diphenyl(C₁-C₃)alkyl; a naphthyl; an anthryl; a saturated, 5- to 8-membered heterocyclic radical which is unsubstituted or substituted by a (C₁-C₃)alkyl, hydroxyl or benzyl; a 1-adamantylmethyl; an aromatic heterocycle which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, a (C₁-C₅)alkyl or a (C₁-C₅)alkoxy; a (C₁-C₃)alkyl which is substituted by an aromatic heterocycle which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, a (C₁-C₅)alkyl or a (C₁-C₅)alkoxy; or else R₁ is hydrogen and R₂ is as defined above; or yet again R₁ and R₂ constitute, with the nitrogen atom to which they are bonded, a saturated, 5- to 8-membered heterocyclic radical, the said heterocyclic radical being other than morpholinyl when w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ and g₆ are all hydrogen; . a group R₂ as defined above when X represents -(CH₂)_xN(R₃)-; . a group R₅ when X represents a direct bond, R₅ being represented by a (C₁-C₃)alkyl; a (C₃-C₁₂)cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by a (C₁-C₅)alkyl; a phenyl(C₁-C₃)alkyl which is unsubstituted or substituted by a halogen or by a (C₁-C₅)alkyl; a cycloalkyl(C₁-C₃)alkyl in which the cycloalkyl is C₃-C₁₂ and is unsubstituted or substituted by a (C₁-C₅)alkyl; or a 2-norbornylmethyl; or one of their optional salts. Application: therapeutic treatment of pathological conditions where cannabis is involved.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : 0 576 357 A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : 93401614.8

⑮ Int. Cl.⁵ : C07D 231/14, C07D 231/12,
C07D 231/40

⑯ Priorité : 23.06.92 FR 9207645

Inventeur : Casellas, Pierre
Rue Carl von Linné no. 10
F-34000 Montpellier (FR)
Inventeur : Congy, Christian
58 Allée de la Marquise
F-34980 Saint Gely du Fesc (FR)
Inventeur : Martinez, Serge
17 Avenue d'Assas
F-34000 Montpellier (FR)
Inventeur : Carmona, Murielle
2 rue des Fontardiès
F-34680 Saint Georges d'Orques (FR)

⑰ Date de publication de la demande :
29.12.93 Bulletin 93/52

⑯ Mandataire : Gillard, Marie-Louise et al
Cabinet Beau de Loménie 158, rue de
l'Université
F-75340 Paris Cédex 07 (FR)

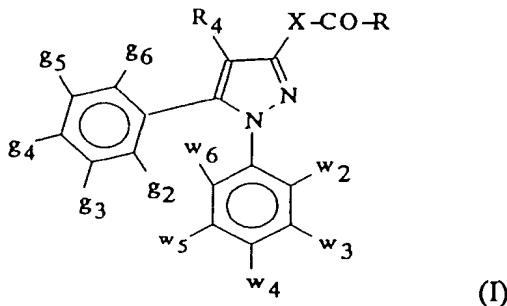
⑯ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

⑯ Demandeur : ELF SANOFI
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)

⑯ Inventeur : Barth, Francis, St. James - Ap.B17
Avenue Favre de Saint Castor
F-34080 Montpellier (FR)

⑯ Dérivés du pyrazole, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

⑯ L'invention a pour objet des dérivés du pyrazole de formule I :



dans laquelle

— g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un (C₁-C₃) alkyle, un (C₁-C₃) alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g₄ représente éventuellement un groupe phényle ;

— R₄ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₃) alkyle ;

— X représente soit une liaison directe soit un groupe -(CH₂)_x-N(R₃)- dans lequel R₃ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₃) alkyle et x représente zéro ou un ;

— R représente

. un groupe -NR₁R₂, dans lequel R₁ et R₂ représentent indépendamment un (C₁-C₆) alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₅) éventuellement substitué ; un groupe amino (C₁-C₄) alkyle dans lequel l'amino est éventuellement disubstitué par un (C₁-C₃) alkyle ; un cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₁₂) ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, par un (C₁-C₅) alkyle, ou par un (C₁-C₅) alcoxy ; un phényl (C₁-C₃) alkyle ; un diphenyl (C₁-C₃) alkyle ; un naphtyle ; un anthracényle ; un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C₁-C₃) alkyle, un hydroxyle ou un benzyle ; un 1-adamantylméthyle ; un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₁-C₅) alcoxy ; un (C₁-C₃) alkyle substitué par un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₁-C₅) alcoxy ; ou bien R₁ est l'hydrogène et R₂ est tel que défini ci-dessus ; ou bien encore R₁ et R₂ constituent avec l'atome d'azote

EP 0 576 357 A1

auquel ils sont liés, un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons, ledit radical hétérocyclique étant autre que morpholinyle lorsque w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ sont tous hydrogène ;

. un groupe R₂ tel que défini ci-dessus lorsque X représente -(CH₂)_xN(R₃)- ;

. un groupe R₅ lorsque X représente une liaison directe, R₅ étant représenté par un (C₁-C₃) alkyle ; un (C₃-C₁₂) cycloalkyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₅) alkyle ; un phényl (C₁-C₃) alkyle non substitué ou substitué par un halogène ou par un (C₁-C₅) alkyle ; un cycloalkyl (C₁-C₃) alkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₁₂ et est non substitué ou substitué par un (C₁-C₅) alkyle ; un 2-norbornylméthyle ; ou un de leurs sels éventuels.

Application : traitement thérapeutique des états pathologiques où le cannabis intervient.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du pyrazole, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

De nombreux dérivés du pyrazole ont été décrits dans la littérature ; plus particulièrement EP-A-268554 et DE-A-3910248 revendentiquent des pyrazoles possédant des propriétés herbicides, EP-A-430186 et JP-A-03031840 revendentiquent des composés utiles pour la photographie et EP-A-418845 revendique des pyrazoles pourvus d'activité antiinflammatoire, analgésique et antithrombotique.

On a maintenant trouvé que les pyrazoles objet de l'invention ont une bonne affinité pour le récepteur des cannabinoïdes et sont de ce fait particulièrement intéressants dans les domaines thérapeutiques où le cannabis est connu pour intervenir.

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol ou Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

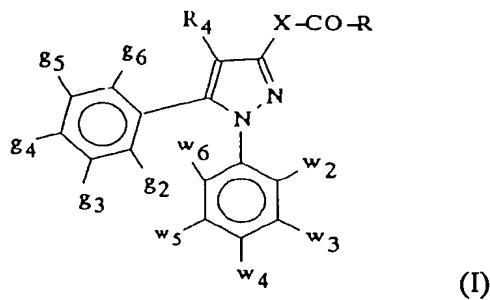
Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742).

La caractérisation de ce récepteur a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques spécifiques tels que le CP 55,940, agoniste analogue du Δ^9 -THC.

Les indications thérapeutiques des cannabinoïdes concernent des domaines variés tels que le système immunitaire, le système nerveux central, le système cardiovasculaire ou endocrinien (Hollister, Pharmacological Reviews, 1986, 38, 1-20, Renv and Sinha, Progress in Drug Research, 1991, 36, 71-114 et Cannabinoid receptor expression in human leucocytes, European Journal of Biochemistry, 1993, 214, 173-180).

Plus particulièrement, les composés pourvus d'une affinité pour le récepteur des cannabinoïdes possèdent une utilité en tant qu'immunomodulateurs, psychotropes, dans les troubles thymiques, le vomissement, la myorelaxation, les neuropathies diverses, les troubles mnésiques, les dyskinésies, la migraine, l'asthme, l'épilepsie, le glaucome, encore dans la chimiothérapie anticancéreuse, dans l'ischémie et l'angor, dans d'hy-potension orthostatique et dans l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, la présente invention concerne selon un de ses aspects les composés de formule :



40

dans laquelle

- g₂, g₃, g₄, g₅ et w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un (C_1 - C_3) alkyle, un (C_1 - C_3) alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g₄ représente éventuellement un groupe phényle;
- R₄ représente l'hydrogène ou un (C_1 - C_3) alkyle;
- X représente soit une liaison directe soit un groupe -(CH₂)_x-N(R₃)- dans lequel R₃ représente l'hydrogène ou un (C_1 - C_3) alkyle et x représente zéro ou un;
- R représente
 - . un groupe -NR₁R₂, dans lequel R₁ et R₂ représentent indépendamment un (C_1 - C_6) alkyle; un radical carbocyclique non aromatique en (C_3 - C_{15}) éventuellement substitué; un groupe amino (C_1 - C_4) alkyle dans lequel l'amino est éventuellement disubstitué par un (C_1 - C_3) alkyle; un cycloalkyl(C_1 - C_3)alkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C_3 - C_{12}); un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, par un (C_1 - C_5) alkyle, ou par un (C_1 - C_5) alcoxy; un phényl (C_1 - C_3) alkyle; un diphenyl (C_1 - C_3) alkyle; un naphtyle; un anthracényle; un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C_1 - C_3) alkyle, un hydroxyle ou un benzyle; un 1-adamantyl-méthyle; un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C_1 - C_5) alkyle ou un (C_1 - C_5) alcoxy; un (C_1 - C_3) alkyle substitué par un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C_1 - C_5) alkyle ou un (C_1 - C_6)

alcoxy; ou bien R₁ est l'hydrogène et R₂ est tel que défini ci-dessus ; ou bien encore R₁ et R₂ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons, ledit radical hétérocyclique étant autre que morpholinyle lorsque w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ sont tous hydrogène;

- 5 . un groupe R₂ tel que défini ci-dessus lorsque X représente -(CH₂)_xN(R₃)-;
- . un groupe R₅ lorsque X représente une liaison directe, R₅ étant représenté par un (C₁-C₃) alkyle ; un (C₃-C₁₂) cycloalkyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₅) alkyle ; un phényle (C₁-C₃) alkyle non substitué ou substitué par un halogène ou par un (C₁-C₅) alkyle ; un cycloalkyl (C₁-C₃) alkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₁₂ et est non substitué ou substitué par un (C₁-C₅) alkyle ; un 2-norbornylméthyle ;
- 10 ou un de leurs sels éventuels.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₅ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés, saturés ou insaturés, éventuellement terpéniques. Ces radicaux sont éventuellement mono- ou poly-substitués, le ou lesdits substituants étant différents d'un groupe carbonyle substitué. Avantageusement les radicaux monocycliques sont substitués par au moins un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₅) alkyle, (C₁-C₅) alcoxy, les halogènes ou les radicaux hydroxy, étant entendu que dans le cas des terpènes ou des radicaux terpéniques, par exemple bornyle, menthyle ou menthényle, les groupes alkyles du terpène ne sont pas considérés comme des substituants.

20 Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, cyclododécyle non substitués ou substitués par au moins un groupe (C₁-C₅) alkyle, un groupe (C₁-C₅) alcoxy, un halogène ou un groupe hydroxy.

25 Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés, ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5,5]undécanyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un (C₁-C₅) alkyle.

30 Par radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons, on entend un radical hétérocyclique non aromatique mono, di ou tricyclique condensé ou ponté, l'hétéroatome étant S, O ou N ou un radical hétérocyclique non aromatique monocyclique contenant un atome d'azote et un atome d'oxygène ou de soufre, lesdits radicaux étant par exemple tétrahydrofuranyle, tétrahydrothiofuranyle, tropyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle, quinuclidinyle; les radicaux 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyle et 4-thiomorpholinyle étant avantageux.

35 Les hétérocycles aromatiques peuvent être mono- ou di-cycliques comme par exemple le pyrolyle, le pyridyle, l'indolyle, quinolinyle, thiazolyle, isoindazolyle, ces hétérocycles aromatiques étant non substitués ou substitués par exemple par des halogènes, des (C₁-C₅) alkyles, des (C₁-C₅) alcoxy. Les hétérocycles aromatiques préférés sont le pyridyle, le pyrrole, l'indole, les radicaux 2-indolyle et 3-indolyle étant particulièrement préférés.

Dans la formule (I) ci-dessus, de préférence au moins un des substituants w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ est autre que l'hydrogène.

Dans la formule (I) ci-dessus, lorsque R représente un groupe NR₁R₂, de préférence:

- 40 - R₁ est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et R₂ est tel que défini ci-dessus pour (I); ou
- R₁ et R₂ représentent chacun un groupe alkyle en C₁-C₆, ou un groupe cycloalkyle en C₃-C₆; ou
- R₁ est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et R₂ est un groupe cycloalkyl (C₁-C₃) alkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₁₂, un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₅) non substitué ou substitué comme indiqué précédemment, un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, par un (C₁-C₃) alkyle ou par un (C₁-C₃) alcoxy; un phényle (C₁-C₃) alkyle ou un (C₁-C₃) alkyle substitué par un 2- ou 3-indolyle.

45 De façon particulièrement préférée, lorsque, dans la formule (I) R représente un groupe -NR₁R₂, R₁ est l'hydrogène ou un alkyle en (C₁-C₆) et R₂ est un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₅), un cycloalkyl(C₁-C₃) alkyle où le cycloalkyle est en C₃-C₆, un 2- ou 3-indolyl(C₁-C₃) alkyle.

50 Les groupes alkyle préférés sont les groupes méthyle, éthyle, propyle et isopropyle.

Dans la formule (I) ci-dessus, R est avantageusement un groupe -NR₁R₂, de préférence choisi parmi les radicaux (1) à (74) ci-après.

55 Lorsque R₁ et R₂, avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, représentent un radical hétérocyclique saturé, celui-ci est de préférence à 5, 6 ou 7 chainons et peut contenir un autre hétéroatome, notamment l'oxygène ou le soufre, par exemple une pyrrolidine, un pipéridine, une hexahydroazépine, une morpholine ou une thiomorpholine, avec la limitation précisée ci-dessus.

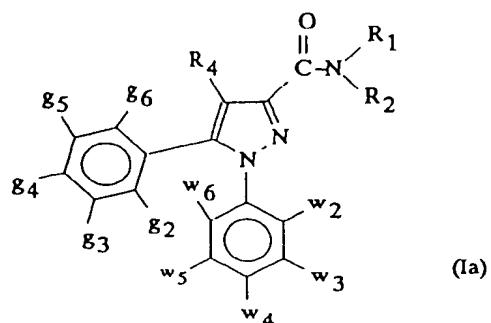
Les radicaux représentés par R tel que défini pour (I) sont de préférence des radicaux choisis parmi :

- (1) propylamino
- (2) butylamino

- (3) isopropylamino
- (4) dipentylamino
- (5) 2-(N,N-diéthylamino)éthylamino
- 5 (6) benzylamino
- (7) 2-phényléthylamino
- (8) 3-phénylpropylamino
- (9) 3,3-diphénylpropylamino
- (10) phénylamino
- 10 (11) 3-chlorophénylamino
- (12) 4-méthylphénylamino
- (13) cyclopropylamino
- (14) cyclopentylamino
- (15) cyclohexylamino
- 15 (16) cycloheptylamino
- (17) cyclooctylamino
- (18) cyclododécylamino
- (19) 2-méthylcyclohexylamino
- (20) 3-méthylcyclohexylamino
- 20 (21) cis 4-méthylcyclohexylamino
- (22) trans 4-méthylcyclohexylamino
- (23) cis 4-tertiobutylcyclohexylamino
- (24) trans 4-tertiobutylcyclohexylamino
- (25) 4-hydroxycyclohexylamino
- 25 (26) 2-méthoxycyclohexylamino
- (27) 4-éthylcyclohexylamino
- (28) 2,6-diméthylcyclohexylamino
- (29) N-méthylcyclohexylamino
- (30) N,N-dicyclohexylamino
- 30 (31) endo-2-norbornylamino (ou endo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino)
- (32) exo-2-norbornylamino (ou exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino)
- (33) 1-adamantylamino
- (34) 2-adamantylamino
- (35) 1-noradamantylamino
- 35 (36) (1R)-bornylamino
- (37) (1R)-isobornylamino
- (38) spiro[5.5]undecanylamino
- (39) cyclohexylméthylamino
- (40) 1-adamantylméthylamino
- 40 (41) (2-tétrahydrofuranyl)méthylamino
- (42) 2-(N-méthyl-2-pyrrolyl)éthylamino
- (43) 2-(2-pyridinyl)éthylamino
- (44) (2-indolyl)méthylamino
- (45) N-méthyl(2-indolyl)méthylamino
- 45 (46) 2-(3-indolyl)éthylamino
- (47) N-méthyl 2-(3-indolyl)éthylamino
- (48) 4-(N-benzylpipéridinyl)amino
- (49) 3-quinuclidylamino
- (50) exo bicyclo[3.2.1]octan-2-amino
- 50 (51) bicyclo[2.2.2]octan-2-amino
- (52) chloro-3-bicyclo[3.2.1]oct-3-èn-2-amino
- (53) bicyclo[2.2.2]oct-2-èn-5-amino
- (54) exo bicyclo[3.2.1]octan-3-amino
- (55) endo bicyclo[3.2.1]octan-3-amino
- 55 (56) endo oxa-7-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
- (57) exo oxa-7-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
- (58) endo-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]décan-8-amino
- (59) N-éthyl-1-adamantylamino
- (60) tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-amino

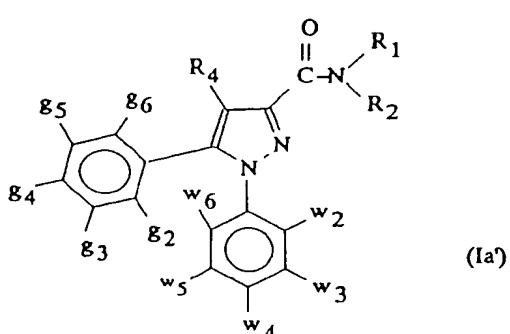
- (61) bicyclo[3.3.1]nonan-9-amino
 (62) endo-triméthyl-1,3,3-bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino (ou fenchylamino)
 (63) (1*R*,2*S*-endo) (+) bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
 5 (64) (1*R*,2*R*-exo) (-) bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
 (65) (1*S*,2*R*-endo) (-) bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
 (66) (1*S*,2*S*-exo) (+) bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
 (67) 1-pipéridinylamino
 10 (68) 1-pyrrolidinylamino
 (69) 1-hexahydroazépinylamino
 (70) 4-morpholinylamino
 (71) 4-thiomorpholinylamino
 (72) N-méthyl exo bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
 (73) N-éthyl exo bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino
 15 (74) N-propyl exo bicyclo[2.2.1]heptan-2-amino

Parmi les produits de formule (I) ci-dessus, ceux répondant à la formule (Ia) ci-après:



30 dans laquelle w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et R₄, R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I) sont avantageux.

Parmi ces composés de formule (Ia), les composés de formule (Ia') :



45 dans laquelle w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et R₄ sont tels que définis ci-dessus pour (I), R₁ est l'hydrogène ou un C₁-C₆ alkyle et R₂ est un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅, ou un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons choisi parmi 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyle et 4-thiomorpholinyle et leurs sels, sont particulièrement avantageux.

50 Parmi les produits de formule (I), ceux répondant aux formules (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) et (If) ci-dessous, où au moins l'un des substituants w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ est autre que l'hydrogène, R₁ est l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆, R₂ est tel que défini ci-dessus, R₃ est l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₃, R₄ est hydrogène ou méthyle et R₅ est un cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle, le cycloalkyle étant en C₃-C₆ ou un phényle(C₁-C₃)alkyle non substitué ou substitué sur le cycle aromatique par un groupe méthyle ou un atome de fluor ou de chlore, et leurs sels éventuels, sont particulièrement avantageux.

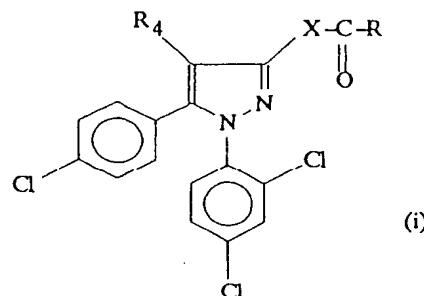
Dans ces derniers produits particulièrement avantageux,

- lorsque R₁ représente un alkyle en C₁-C₆, les groupes méthyle, éthyle, propyle et isopropyle sont pré-

férés;

- lorsque R₃ est un alkyle en C₁-C₃, le groupe méthyle est préféré;
- les groupes R₂ préférés sont les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₅ non substitués ou substitués par un alkyle en C₁-C₄, notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou t-butyle, ou par deux ou trois groupes méthyle, par exemple les radicaux méthyl-, éthyl- ou t-butylcyclohexyles ou les radicaux diméthyl- ou triméthylcyclohexyles; les radicaux cycloalkyl(C₁-C₃)alkyles où le cycloalkyle est en C₃-C₆; les radicaux alkyle en C₁-C₃ substitués par un groupe 2- ou 3-indolylique; les radicaux 2- et 3-indolylique; et les radicaux 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyle, 4-thiomorpholinyle;
- les groupes R₅ préférés sont les radicaux cyclohexylméthyle, cyclohexyléthyle, benzyle, 4-méthylbenzyle et phénéthyle.

Parmi les produits de formule (I) ci-dessus, ceux représentés par la formule (i):

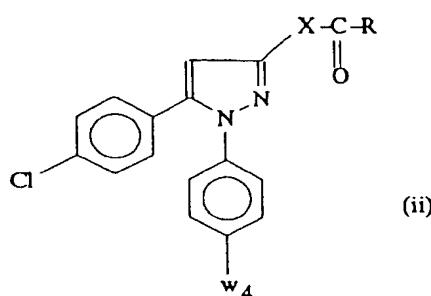


dans laquelle R₄, X et R sont tels que définis ci-dessus pour (I), et leurs sels, sont très avantageux, notamment lorsque R₄ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle ou lorsque R₄ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle et X représente une liaison directe.

Les composés de formule (i) dans laquelle R₄ est l'hydrogène ou un groupe méthyle, X est une liaison directe et R représente un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ est l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ est un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ ou un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons choisi parmi 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyle et 4-thiomorpholinyle et leurs sels, sont particulièrement préférés.

Egalement particulièrement préférés sont les composés de formule (i) dans laquelle R₄ est l'hydrogène ou un groupe méthyle, X est -(CH₂)_x-N(R₃)- et R est -NR₁R₂, x étant zéro ou un, R₁ étant l'hydrogène, R₃ étant l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ étant un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène, un groupe (C₁-C₅)alkyle ou un groupe (C₁-C₅)alcoxy ou un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅, et leurs sels.

Parmi les composés de formule (i), ceux répondant à la formule (ii):



dans laquelle X et R sont tels que définis ci-dessus pour (i) et w₄ est un groupe méthyle ou méthoxy, et leurs sels sont également avantageux, en particulier ceux de formule (ii) dans laquelle w₄ est un groupe méthyle ou méthoxy, X représente une liaison directe et R représente un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅, et leurs sels.

Une sous-classe avantageuse comprend les composés de formule (ii) dans laquelle w₄ est un groupe méthyle ou méthoxy, X représente un groupe -(CH₂)_x-N(R₃)- dans lequel x est zéro ou un, R₃ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle, et R est un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente

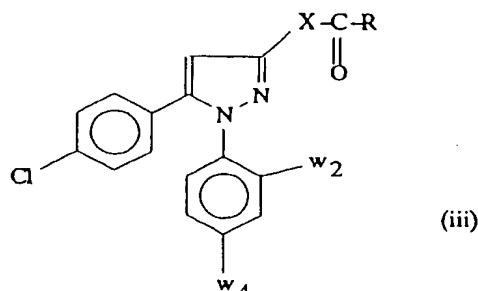
un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène, un groupe (C_1 - C_5)alkyle ou un (C_1 - C_5)alcoxy ou un radical carbocyclique non aromatique en C_3 - C_{15} ou leurs sels.

D'autres composés intéressants selon la présente invention sont ceux de formule (I) dans laquelle w_2 , w_3 ,

5 w_4 , w_5 w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_1 et X sont tels que définis ci-dessus pour (I) et R représente un groupe $-NR_1R_2$ dans lequel R_1 est l'hydrogène ou un groupe (C_1 - C_6)alkyle et R_2 est un groupe 2- ou 3-indolyl(C_1 - C_3)alkyle ou un groupe 2- ou 3-indolylique et leurs sels.

Parmi ces derniers, les produits de formule (iii):

10



15

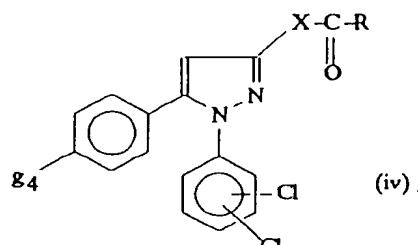
20

dans laquelle X est tel que défini ci-dessus pour (I), R est un groupe $-NR_1R_2$ dans lequel R_1 représente l'hydrogène ou un (C_1 - C_6)alkyle et R_2 est un groupe 2- ou 3-indolyl(C_1 - C_3)alkyle ou un groupe 2- ou 3-indolylique et soit w_2 est l'hydrogène et w_4 est un groupe méthyle ou méthoxy soit w_2 et w_4 représentent un atome de chlore, et leurs sels, sont particulièrement intéressants.

25

Des produits inclus dans la formule (I) ci-dessus, également intéressants sont ceux de formule (iv) :

30



35

dans laquelle X et R sont tels que définis ci-dessus pour (I) et g_4 représente un atome de brome, un méthyle ou un trifluorométhyle et leurs sels.

40

Dans les produits préférés de formule (iv), les deux atomes de chlore sont dans les positions 2,3 ; 2,4 ;

45

2,5 ou 3,4 et dans ces produits préférés de formule (iv), ceux dont X est une liaison directe et R est un groupe $-NR_1R_2$ où R_1 est l'hydrogène ou un alkyle en C_1 - C_6 et R_2 est un radical carbocyclique non aromatique contenant de 3 à 15 atomes de carbone sont particulièrement préférés.

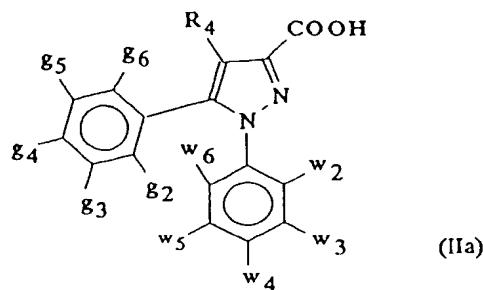
50

Les sels éventuels des composés selon la présente invention, notamment de ceux ayant les formules (I), (Ia'), (I), (II), (III), et (IV) ci-dessus et (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) et (If) ci-dessous, comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des produits, tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate.

55

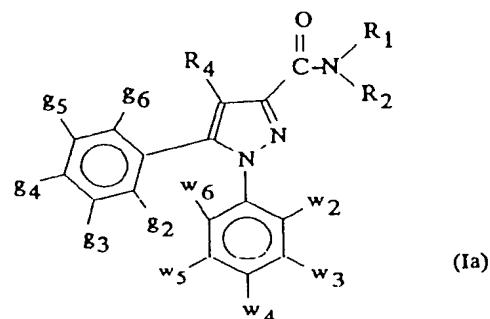
Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés (I) caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de l'acide 3-pyrazolecarboxylique de formule:

55

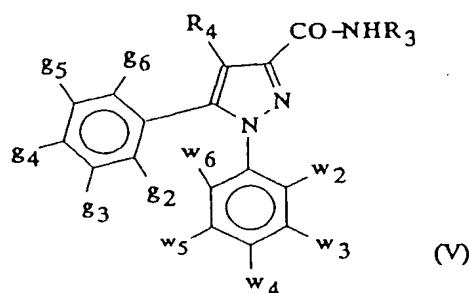


dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) ou une de ses formes activées, esters ou chlorures d'acides

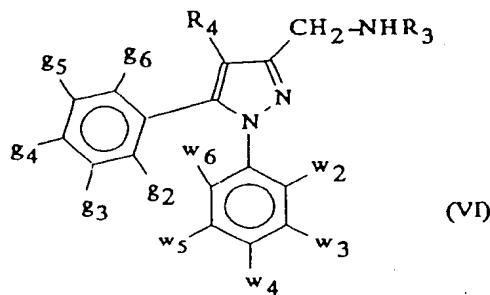
- 15 soit avec une amine de formule HNR_1R_2 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I) pour obtenir les amides de formule:



- 30 dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_4 , R_1 et R_2 sont tels que définis pour (I), soit éventuellement avec une amine primaire R_3NH_2 dans laquelle R_3 est tel que défini pour (I) pour obtenir les amides intermédiaires (V) de formule:

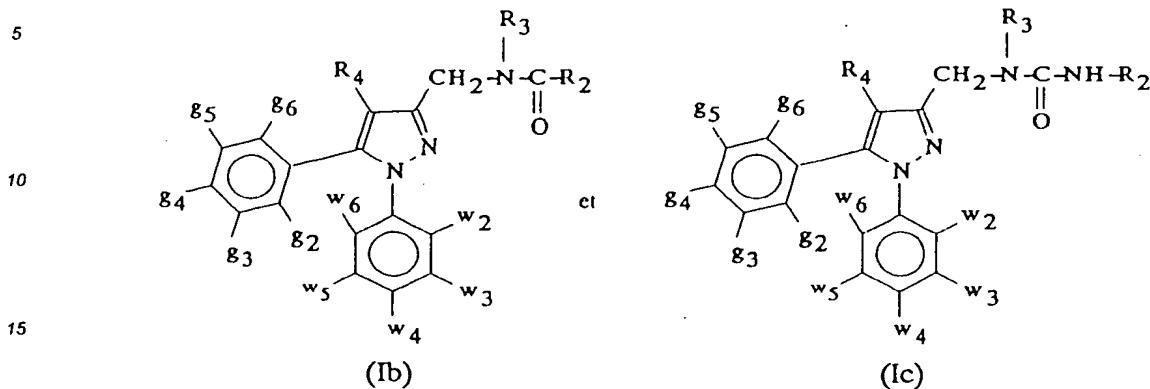


- 45 dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_4 et R_3 sont tels que définis pour (I) pour obtenir par réduction par un hydrure métallique les amines intermédiaires de formule:

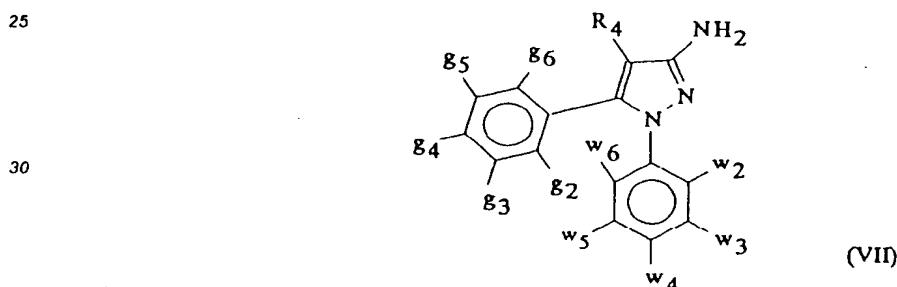


dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_4 et R_3 sont tels que définis pour (I), qui sont trans-

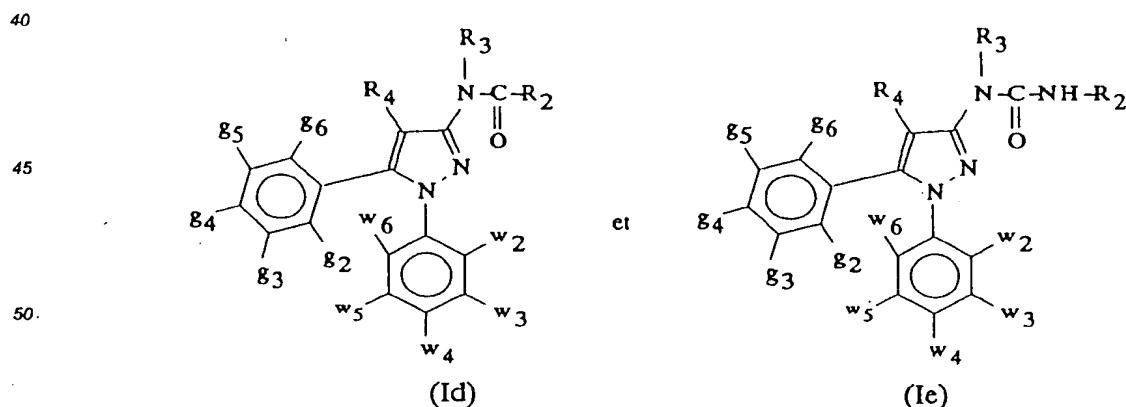
formées en amide ou en urée de formule:



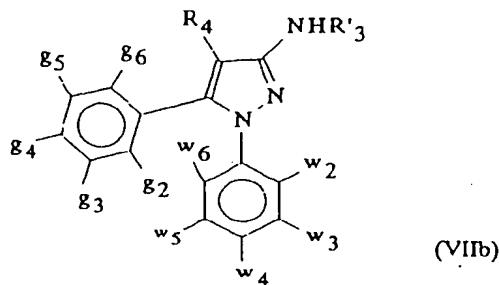
20 dans lesquelles w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) par réaction avec respectivement un chlorure d'acide de formule R_2COCl ou un isocyanate de formule $R_2-N=C=O$ dans lesquels R_2 est tel que défini pour (I), soit avec un dérivé de l'azidure de diphenylphosphoryle en milieu basique suivi d'un traitement acide pour obtenir l'amine intermédiaire de formule:



35 dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I), qui est soumis à l'action d'un chlorure d'acide R_2COCl ou d'un isocyanate $R_2-N=C=O$ pour obtenir respectivement des amides et les urées de formule:



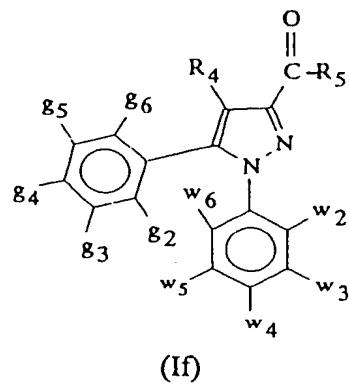
55 dans lesquelles w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) et R_3 représente l'hydrogène, les mêmes composés pour lesquels R_3 est différent de l'hydrogène étant préparés à partir de l'amine primaire (VII) ci-dessus transformée en amine secondaire de formule:



dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) et R'_3 représente un (C_1 - C_2) alkyle, qui sont ensuite soumises à l'action d'un chlorure d'acide R_2COCl ou d'un isocyanate $R_2-N=C=O$ pour obtenir les amides et les urées de formule (Id) et (Ie) telles que définies ci-dessus dans lesquelles R_3 est différent de l'hydrogène,

20

- soit avec un réactif organomanganéux R_5MnX_1 dans lequel R_5 est tel que défini pour (I) et X_1 représente un halogène pour obtenir les dérivés cétoniques de formule:



les composés ainsi obtenus étant éventuellement transformés en l'un de leurs sels.

35 Selon un mode opératoire préférentiel, les pyrazoles de formule (I) peuvent être synthétisés à partir des esters correspondants, par transformation de la fonction ester en amide, urée ou cétone, via l'acide et le chlorure d'acide.

Lesdits esters sont synthétisés en appliquant la méthode décrite selon Berichte, 1887, 20,2185.

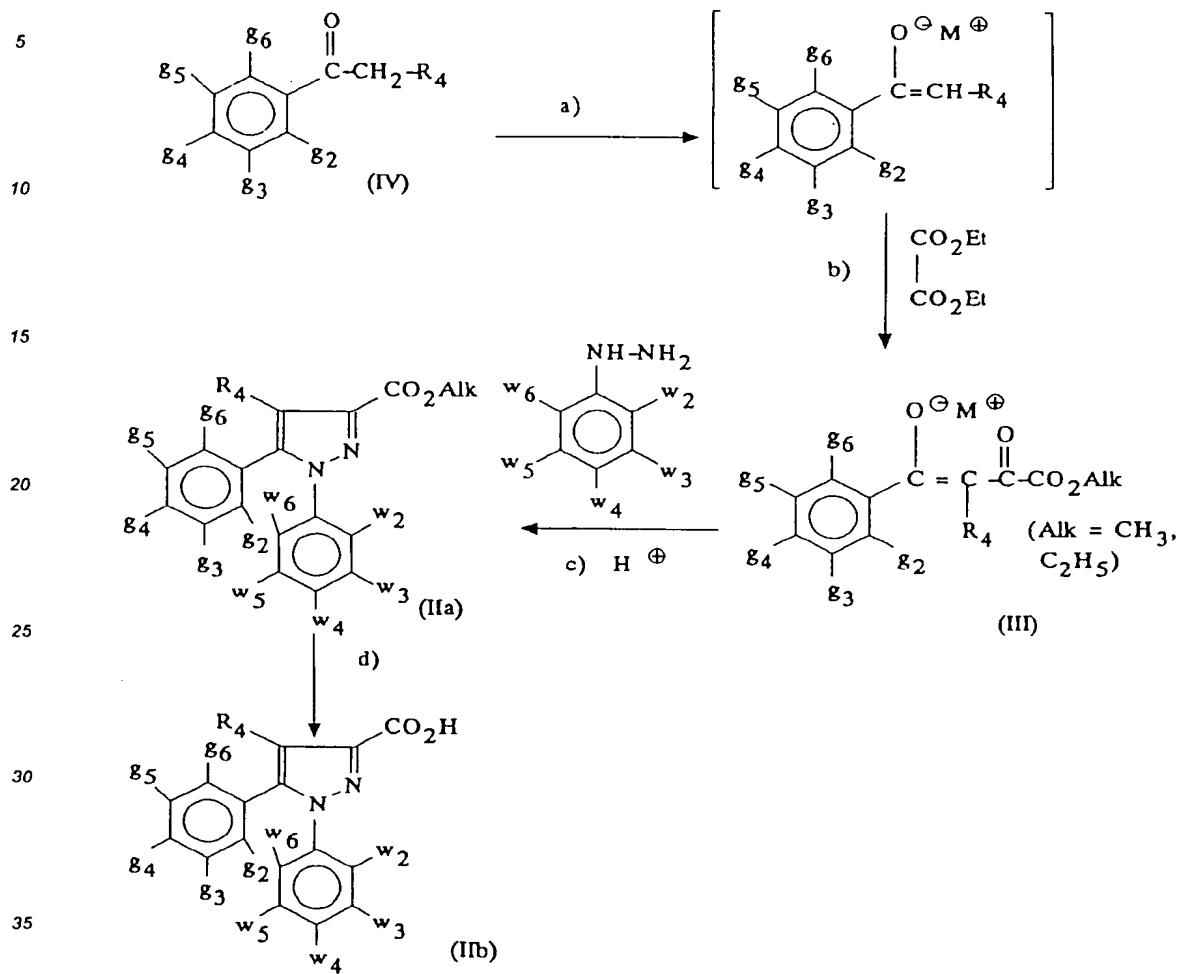
40 Le schéma réactionnel de préparation des composés (I) via leur ester méthylique ou éthylique ($Alk = CH_3$ ou C_2H_5) est représenté par le SCHEMA 1 ci-dessous.

45

50

55

SCHEMA 1



La première étape a) consiste en la préparation d'un sel de métal alcalin d'un dérivé de l'acétophénone de formule (IV) dans laquelle R_4 et g_2 , g_3 , g_4 , g_5 et g_6 sont tels que définis ci-dessus pour (I) sur lequel est ensuite additionnée, une quantité équimolaire d'oxalate de diéthyle (étape b) pour obtenir le cétoester de formule (III).

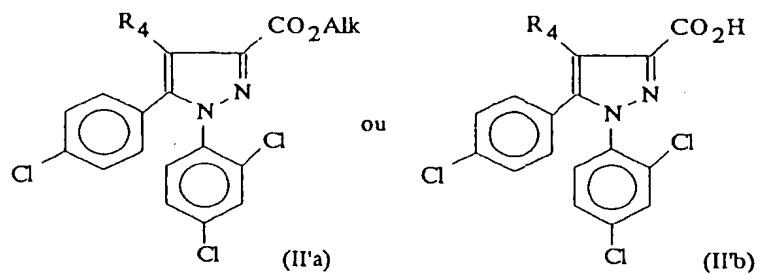
Dans le cas où $R_4 = \text{H}$, le métal alcalin sera préférentiellement le sodium, et le sel du cétoester (III) ($\text{Alk} = \text{CH}_3$) sera obtenu selon Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 14, 1098 en utilisant le méthylate de sodium dans le méthanol pour effectuer l'étape a).

Dans le cas où $R_4 = \text{CH}_3$, le métal alcalin sera préférentiellement le lithium, et le sel du cétoester (III) ($\text{Alk} = \text{C}_2\text{H}_5$) sera obtenu selon J. Heterocyclic. Chem. 1989, 26, 1389 en utilisant le sel de lithium de l'hexaméthyl-disilazane dans l'éther éthylique pour effectuer l'étape a).

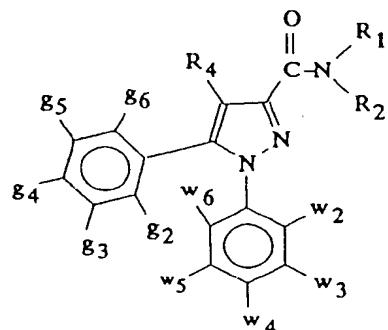
Les sels de métal alcalin (III) ainsi préparés et un excès de dérivé de l'hydrazine sont alors chauffés au reflux de l'acide acétique (étape c). Par précipitation dans l'eau glacée on obtient ainsi les 3-pyrazole esters (IIa).

Ces esters (IIa) sont ensuite transformés en leurs acides (IIb) par action d'un agent alcalin comme par exemple l'hydroxyde de potassium puis acidification (étape d).

Dans le SCHEMA 1 ci-dessus, les esters de formule (IIa) dans laquelle w_2 et w_4 sont un atome de chlore, w_3 , w_5 et w_6 sont l'hydrogène, g_4 est un atome de chlore, g_2 , g_3 , g_5 et g_6 sont l'hydrogène et pour lesquels Alk représente un $(\text{C}_1-\text{C}_5)\text{alkyle}$ et les acides (IIb) correspondants, sont des intermédiaires clés nouveaux pour la préparation des composés (i), particulièrement avantageux, et représentent donc un aspect ultérieur de l'invention ; ces composés répondent aux formules (II'a) ou (II'b).



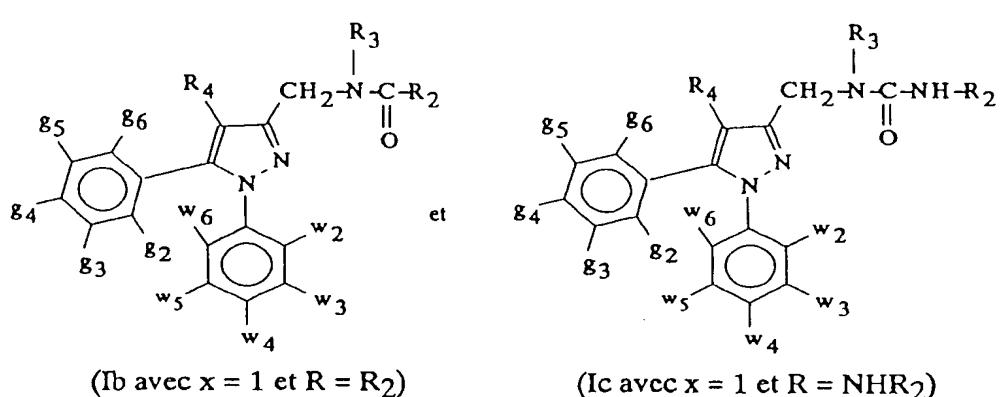
Lorsque X est représenté par une liaison directe, les amides selon l'invention de formule (Ia) :



(Ia, avec X = liaison directe)

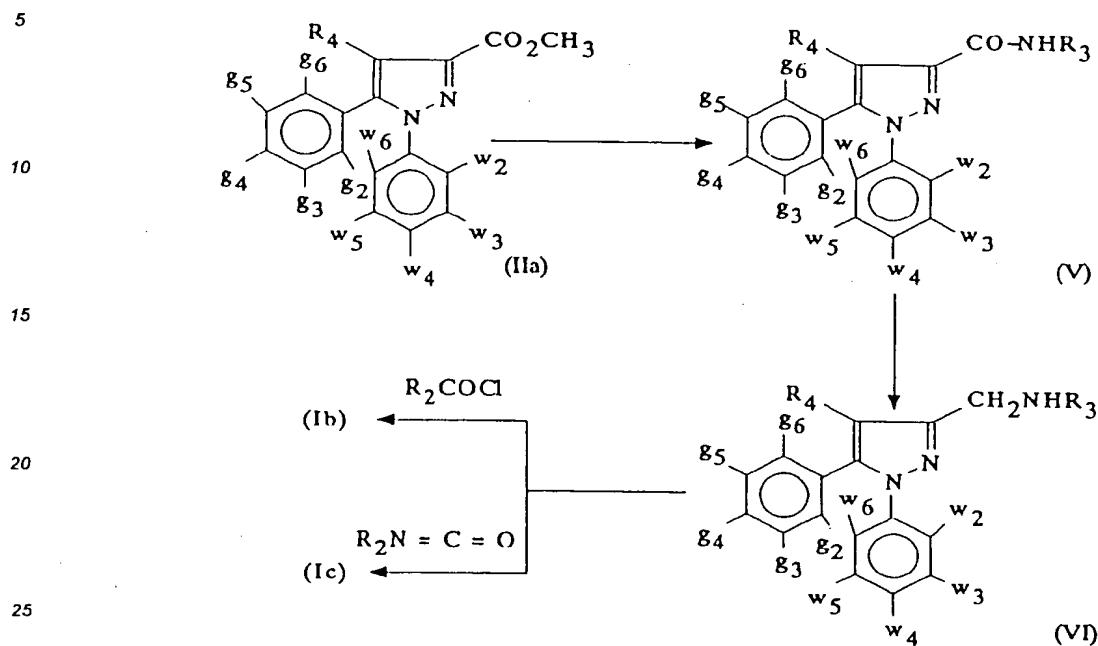
30 dans laquelle, w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 et g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_1 , R_2 et R_4 sont tels que définis pour (I) sont préparés à partir d'un dérivé fonctionnel de l'acide (IIb), de préférence le chlorure, selon les méthodes habituelles afin de le substituer par une amine de formule HNR_1R_2 , préparée selon les méthodes habituelles, pour obtenir les composés (Ia) selon l'invention.

Lorsque X est représenté par un groupe $-(CH_2)_x-N(R_3)-$ dans lequel x et R₃ sont tels que définis pour (I), les amides et les urées selon l'invention de formule (Ib) et (Ic) :



dans lesquelles w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 et g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) sont préparés à partir de l'ester (IIa) décrit précédemment selon le SCHEMA 2 suivant:

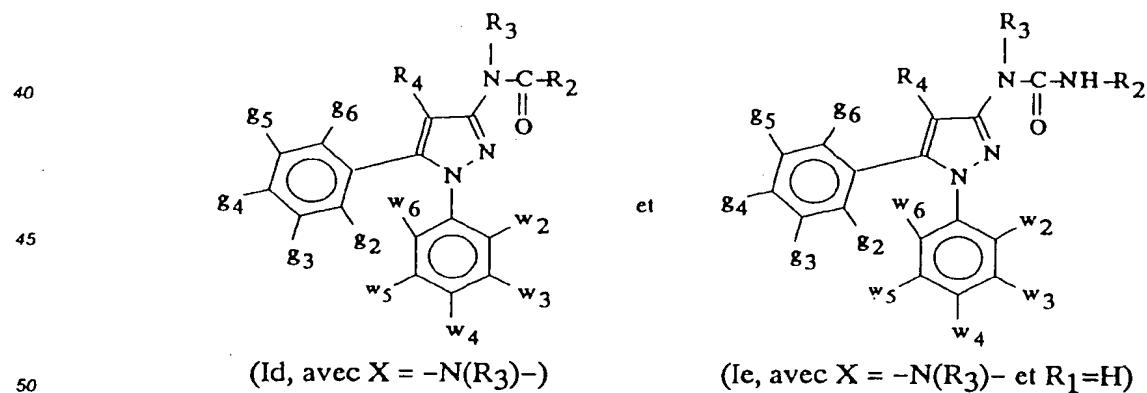
SCHEMA 2



Le passage de l'ester (IIa) à l'amide intermédiaire (V) peut par exemple être effectué, via le chlorure d'acide correspondant, par réaction de celui-ci avec une amine R_3NH_2 , dans un alcool comme par exemple l'éthanol.

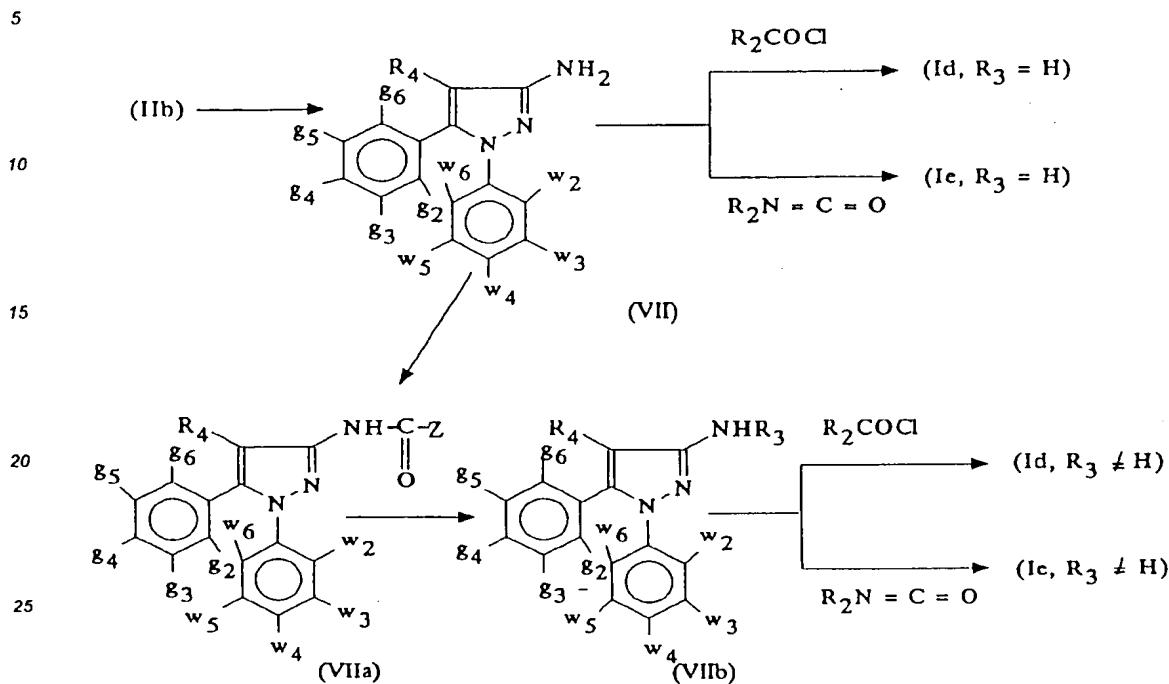
La réduction de l'amide (V) en amine (VI) est ensuite effectuée par un hydrure métallique, tel l'hydrure de lithium et d'aluminium ou préférentiellement par le complexe $BH_3\text{-THF}$ en solution dans le THF chauffé au reflux. L'amine (VI) est alors transformée en amide (Ib) ou en urée (Ic) selon l'invention par les méthodes conventionnelles, par exemple respectivement par réaction avec un chlorure d'acide R_2COCl ou avec un isocyanate $R_2N=C=O$.

Les amides et les urées selon l'invention de formule (Id) et (Ie) :



dans lesquelles g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) sont préparés à partir des acides 3-pyrazolecarboxyliques obtenus précédemment selon le SCHEMA 3 suivant:

SCHEMA 3

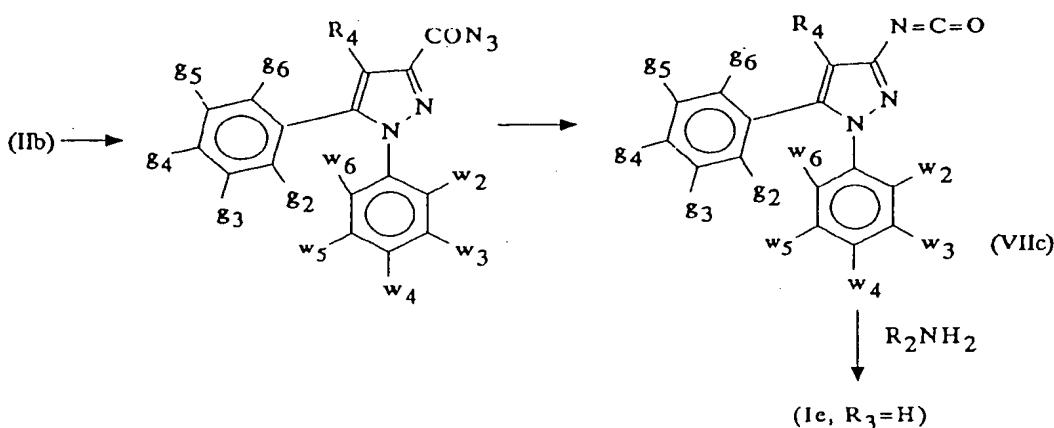


Les acides (IIb) sont transformés en amines correspondantes (VII) par réaction de Curtius, en utilisant par exemple l'azidure de diphenylphosphoryle en milieu basique suivi d'un traitement par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique comme il est décrit dans Synthesis, 1990, 295. Les amines (VII) sont alors transformées en amides (Id) ou en urées (Ie) selon l'invention par les méthodes habituelles, telle que par exemple par réaction avec un chlorure d'acide R_2COCl dans le cas de (Id) avec $\text{R}_3 = \text{H}$ ou avec un isocyanate $\text{R}_2\text{N} = \text{C} = \text{O}$ dans le cas de (Ie) avec $\text{R}_3 = \text{H}$.

Alternativement les urées (Ie) avec $\text{R}_3 = \text{H}$ peuvent être préparées par la réaction inverse : les acides (IIb) sont transformés en isocyanates correspondants (VIIc) comme décrit dans J. Org. Chem. 1961, 26, 3511 selon le SCHEMA 4 ci-après.

La réaction des isocyanates (VIIc) avec une amine R_2NH_2 conduit alors directement aux urées (Ie).

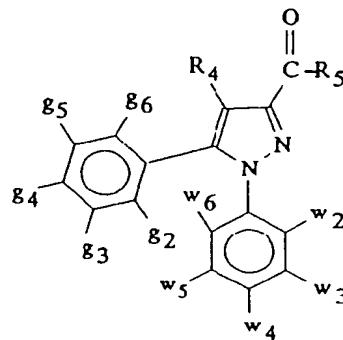
SCHEMA 4



Pour préparer les composés (Id) et (Ie) pour lesquels R₃ est différent de l'hydrogène, les amines primaires (VII) sont préalablement transformées en amines secondaires (VIIb) par une séquence réactionnelle telle que la réaction avec un chlorure d'acide R'₃COCl (avec R'₃ = (C₁-C₂) alkyle), suivi d'une réduction de l'amide (VIIa) obtenu, par exemple par réaction avec BH₃ dans le THF. Dans le cas où R₃ représente un méthyle, on utilise préférentiellement la réaction des amines (VII) avec le dicarbonate de tertiobutyle, (BOC)₂O, ou avec un mélange d'acide formique et d'anhydride acétique qui conduisent respectivement au carbamate (VIIa, Z = OtBu) ou au formamide (VIIa, Z = H), produits que l'on réduit ensuite, par exemple par LiAlH₄ pour obtenir les amines (VIIb, R₃ = CH₃).

Les amines secondaires (VIIb) sont ensuite transformées en amides (Id) ou en urées (Ie) selon l'invention comme décrit ci-dessus.

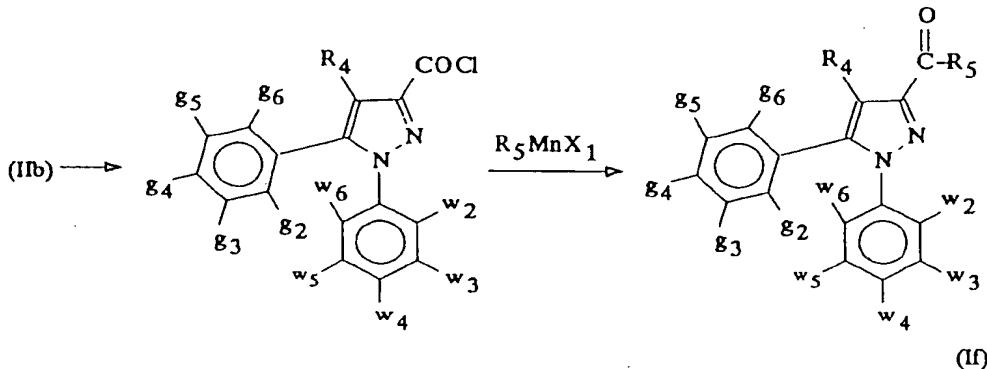
Les dérivés cétoniques selon l'invention de formule (If) :



(If, X = liaison directe et R = R₅)

dans laquelle g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, R₄ et R₅ sont tels que définis pour (I) sont préparés préférentiellement à partir des acides 3-pyrazolecarboxyliques (IIb) décrits précédemment selon le SCHEMA 5 suivant:

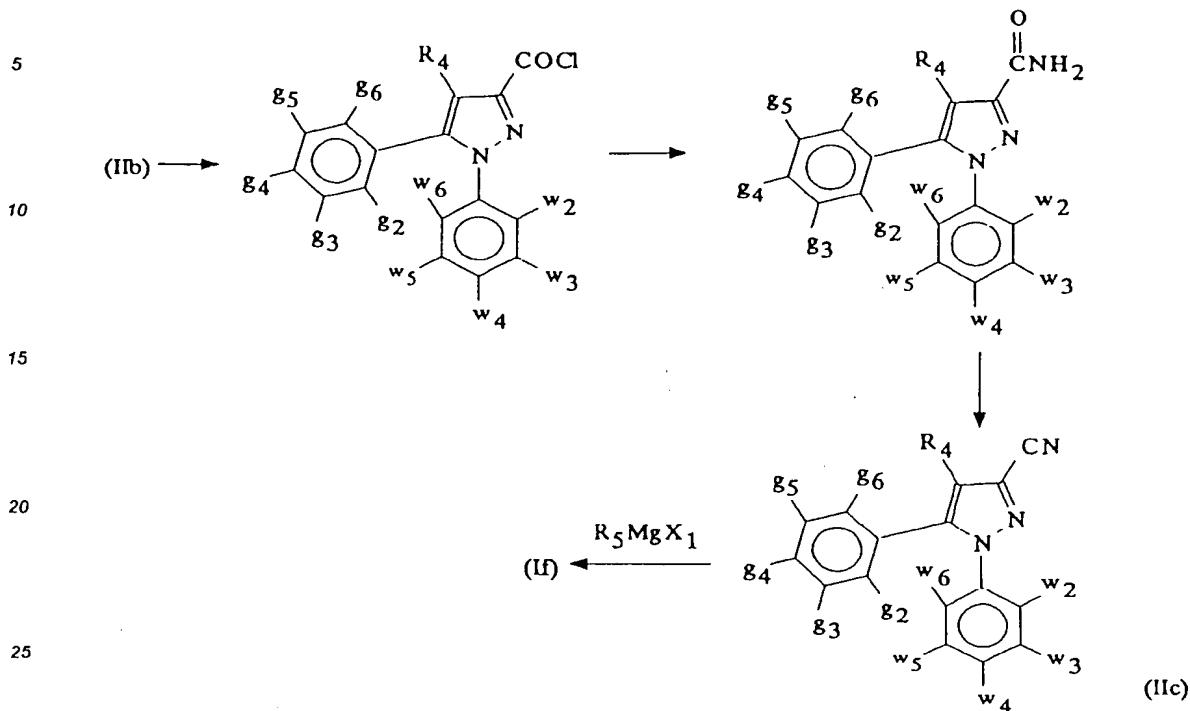
SCHEMA 5



Les acides (IIb) sont transformés en chlorures d'acides selon les méthodes classiques; ces derniers sont ensuite transformés en dérivés cétoniques (If) selon l'invention par réaction avec un réactif organomanganéen approprié, R₅MnX₁, dans lequel R₅ est tel que défini pour (I) et X₁ représente un halogène, de préférence un atome de chlore, en utilisant par exemple la méthode décrite dans Tetrahedron Letters, 1989, 30, 7369.

Alternativement, les dérivés cétoniques (If) peuvent être préparés à partir des acides (IIb) via les nitriles (IIc) selon le SCHEMA 6 suivant:

SCHEMA 6



La transformation de (IIb) en (IIc) est effectuée par une méthode classique telle que, par exemple, la transformation en chlorure d'acide suivie d'amination (NH₃-THF-eau) et déshydratation de l'amide obtenu, par exemple, par traitement par CH₃SO₂Cl dans la pyridine comme décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1701.

Les nitriles (IIc) ainsi obtenus sont ensuite traités par des réactifs organométalliques préférentiellement organomagnésiens de formule R₅MgX₁ pour fournir, après traitement acide, les dérivés cétoniques (If).

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés, sous forme de base libre ou éventuellement de sel, selon les techniques classiques.

Lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques. Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le 2-naphthalènesulfonate.

A la fin de la réaction, les composés de formule (I) peuvent éventuellement être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

Les amines de formule HNR₁R₂ sont soit disponibles commercialement, soit décrites dans la littérature ou soit préparées par des méthodes connues selon les PREPARATIONS décrites ci-après.

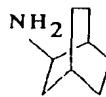
Parmi ces amines, les amines préférées sont par exemple celles citées ci-après:

50 (1) bicyclo[3.2.1]octan-2-ylamine préparée selon H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119 ;

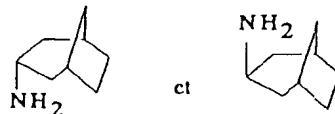


55

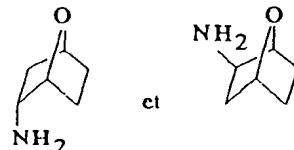
(2) bicyclo[2.2.2]octan-2-ylamine préparée selon R. Seka et al., Ber. 1942, 1379 ;



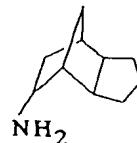
(3) endo et exo bicyclo[3.2.1]octan-3-ylamine préparées selon H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369 ;



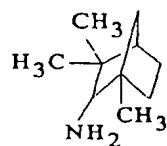
15 (4) endo et exo oxa-7-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine préparées selon W.L. Nelson et al., J. Heterocyclic Chem., 1972, 9, 561 ;



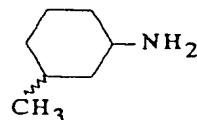
25 (5) endo-tricyclo[5.2.1.0^2.6]decan-8-amine préparée selon G. Buchbauer et al., Arch. Pharm., 1990, 323, 367 ;



35 (6) endotriméthyl-1,3,3-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine préparée selon Ingersoll et al., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360 ;

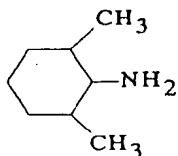


45 (7) 3-méthylcyclohexylamine préparée selon Smith et al., J. Org. Chem., 1952, 17, 294 ;

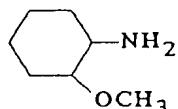


55 (8) 2,6-diméthylcyclohexylamine préparée selon Cornubert et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1945, 12, 367 ;

5

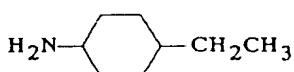


10



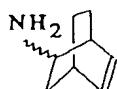
15

20



(9) 2-methoxycyclohexylamine préparée selon Noyce et al., J. Am. Soc., 1954, 76, 768 ;

(10) 4-éthylcyclohexylamine préparée selon A. Shirahata et al., Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 205 ;

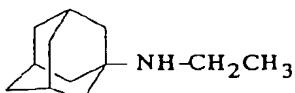


25

(11) bicyclo[2.2.2]oct-2-én-5-amine préparée selon H.L. Goering et al., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1391 ;

30

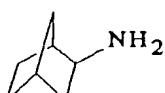
(12) N-éthyl-1-adamantylamine préparée selon V.L. Narayanan et al., J. Med. Chem., 1972, 15, 443 ;



35

(13) tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-ylamine préparée selon G. Muller et al., Chem. Ber., 1965, 98, 1097;

40



(14) N-méthyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine préparée selon W.G. Kabalka et al., Synth. Commun., 1991, 20, 231;

50

Les amines R_3NH_2 sont disponibles commercialement ou préparées selon des méthodes connues.Les chlorures d'acides R_2COCl sont disponibles commercialement ou préparés à partir des acides correspondants selon les méthodes connues.Les isocyanates $R_2N=C=O$ sont également disponibles commercialement ou préparés à partir des amines correspondantes (réaction au phosgène) ou des acides correspondants (réarrangement de Curtius) selon les méthodes connues.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais biochimiques.

Les composés (I) et leurs sels éventuels ont montré une bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux

cannabinoïdes dans des essais réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613.

Les composés selon l'invention possèdent également une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents sur des préparations d'organes isolés stimulés électriquement. Ces essais ont été réalisés sur l'iléon de cobaye et sur le vas deferens de souris selon Roselt et al., Acta Physiological, Scandinavia, 1975, 94, 142-144 et selon Nicolau et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 1978, 236, 131-136.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unités de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 2000 mg dudit principe actif par unité de dosage.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthyléneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propyléneglycol ou le butyléneglycol.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut également être présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α , β ou γ cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

Les composés de formule (I) ainsi formulés peuvent être utilisés pour le traitement de l'immunomodulation, de la migraine, de l'asthme, de l'épilepsie, du glaucome, de la maladie de Parkinson, des dyskinésies, des neuropathies, des troubles mnésiques et thymiques, des vomissements, de l'ischémie, de l'angor, de l'hypertension orthostatique ou de l'insuffisance cardiaque.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion ou de décomposition des produits, F, ont été mesurés en tube capillaire avec un appareil de Tottoli.

L'excès énantiomérique des amines optiquement actives, e.e., a été déterminé par RMN du ^{19}F après réaction avec le chlorure d'acide de Mosher S (+) selon J. Org. Chem., 1969, 34, 2543.

Les pouvoirs rotatoires, $[\alpha]_D^{20}$, ont été mesurés à $c = 1$ dans l'éthanol.

PREPARATIONS

10 A. AMINES NHR_1R_2

1. (1*R*,2*S*-endo) (+) bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

L'acide (1*R*,2*S*-endo) (-) bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylique est préparé selon Tetrahedron Letters, 1985, 26, 3095.

Par une réaction de Curtius effectuée selon J. Org. Chem., 1961, 26, 3511, il est ensuite transformé en amine correspondante (1*R*,2*S*-endo) (+).

$[\alpha]_D^{20} = +13,4^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

e.e. > 95 % $\delta(\text{CF}_3) = 6,67$ ppm par rapport à $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

2. (1*R*,2*R*-exo) (-) bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

L'acide (1*R*,2*S*-endo) (-) bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylique préparé dans l'exemple précédent est transformé en son isomère (1*R*,2*R*-exo) (-) selon J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950 puis transformé comme décrit dans l'exemple précédent en amine correspondante (1*R*,2*R*-exo) (-).

$[\alpha]_D^{20} = -17,7^\circ$ ($c = 1$, EtOH).

e.e. > 94 % (déterminé comme ci-dessus, $\delta(\text{CF}_3) = 6,81$ ppm).

3. (1*S*,2*R*-endo) (-) bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

L'acide (1*S*,2*R*-endo) (+) bicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylique est préparé selon Tetrahedron Letters, 1989, 30, 5595 puis transformé comme décrit précédemment en amine correspondante (1*S*,2*R*-endo) (-).

e.e. > 95 % (déterminé comme ci-dessus, $\delta(\text{CF}_3) = 6,62$ ppm).

4. (1*S*,2*S*-exo) (+) bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

L'acide (1*S*,2*R*-endo) (+) préparé dans l'exemple précédent est transformé en son isomère (1*S*,2*S*-exo) (+) selon J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950 puis celui-ci est converti en l'amine correspondante (1*S*,2*S*-exo) (+) comme décrit précédemment.

e.e. > 94 % (déterminé comme ci-dessus, $\delta(\text{CF}_3) = 6,91$ ppm).

5. exo-3-chlorobicyclo[3.2.1]oct-3-ényl-2-amine.

Une solution de 6,1 g d'exo-3-chloro-2-azidobicyclo[3.2.1]oct-3-ène obtenu selon J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 119 dans 600 ml d'éthanol et 60 ml de CHCl_3 est additionnée de 0,4 g de PtO_2 et hydrogénée dans un appareil de Parr à 4 bars et température ambiante jusqu'à disparition de la fonction azide. Après filtration sur célite, le mélange réactionnel est évaporé et le résidu est cristallisé dans un mélange éthanol/ CHCl_3 . On obtient 0,49 g du chlorhydrate de l'amine attendue, $F > 240^\circ\text{C}$.

6. N-éthyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

6.1. N-acétyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

Une solution de 3,50 ml de chlorure d'acétyle dans 10 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte à une solution de 5,00 g d'exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine et 6,90 ml de triéthylamine dans 50 ml de CH_2Cl_2 refroidie à 0°C . Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est versé dans 100 ml d'eau glacée, et la phase organique est séparée et lavée par une solution d'HCl à 5 % puis à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation des solvants on obtient 5,80 g de l'acétamide attendu, $F = 128^\circ\text{C}$.

6.2. N-éthyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

Une solution de 5,10 g du dérivé précédent dans 30 ml de THF est ajoutée goutte à goutte sur une suspension de 2,18 g de LiAlH_4 dans 30 ml de THF refroidie à 0°C puis le mélange est chauffé à reflux pendant 8 heures. Le mélange est hydrolysé à 0°C par 2,2 ml d'eau puis 2,2 ml de solution de NaOH à 15 % puis 7,5 ml d'eau. Après 15 minutes d'agitation le précipité est filtré et lavé au THF, le filtrat est évaporé puis repris dans 50 ml d'éther éthylique. Cette solution éthérée est extraite par HCl 5 % ; la phase aqueuse obtenue est neutralisée par NaOH 30 % puis extraite à l'éther éthylique. Après lavage par une solution saturée de NaCl, séchage sur MgSO_4 et évaporation on obtient 3,82 g de liquide jaune pâle. Par dissolution dans l'éther éthylique et traitement par une solution d'HCl gaz dans l'éther éthylique anhydre on obtient un précipité blanc que l'on filtre, lave à l'éther éthylique et sèche sous vide. On obtient ainsi 4,16 g du chlorhydrate de l'amine attendue, $F = 145^\circ\text{C}$ (décomposition).

7. N-(n-propyl)-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

7.1. N-propionyl-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

Cet amide est obtenu de la même façon que l'analogue N-acétyle décrit dans l'exemple 6 précédent, en utilisant le chlorure de propionyle au lieu du chlorure d'acétyle.

7.2. N-(n-propyl)-exo-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ylamine.

Cette amine est obtenue au départ de l'amide précédent, de la même façon que l'analogue N-éthyl décrit dans l'exemple précédent. Par salification par HCl/Et₂O dans un mélange Et₂O/iPr₂O on obtient le chlorhydrate de l'amine attendue, F = 230°C (décomposition).

8. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-ylamine.

8.1. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-onoxime.

Une solution de 1,83 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 2,95 g d'acétate de sodium dans 22 ml d'eau est ajoutée à une solution de 2,43 g de bicyclo[3.3.1]nonan-9-one dans 9 ml de méthanol, et le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le mélange est extrait à l'éther éthylique, les phases organiques sont lavées par une solution de NaCl saturée puis par une solution de Na₂CO₃ à 5 %, puis à l'eau, séchées sur MgSO₄ et évaporées. On obtient 3,00 g d'oxime, F = 151°C

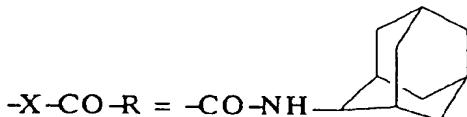
8.2. Bicyclo[3.3.1]nonan-9-ylamine.

Une solution de 1,00 g d'oxime dans 250 ml d'éthanol et 4 ml de CHCl₃ est additionnée de 0,20 g de PtO₂ et hydrogénée dans un appareil de Parr à 6 bars et température ambiante pendant 18 heures. Après filtration sur céléite, les solvants sont évaporés et le résidu est cristallisé dans un mélange éthanol/heptane. On obtient 0,55 g de chlorhydrate de l'amine attendue. F > 240°C.

EXEMPLE 1

N-(2-adamantyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

$$(I) : w_2, w_4 = Cl ; g_4 = Cl ; R_4 = H ;$$



35 A) Sel de sodium du 4-chlorobenzoylpyruvate de méthyle.

12 g de sodium sont dissous dans 250 ml de méthanol anhydre. On ajoute ensuite un mélange de 64,6 ml de 4-chloroacétophénone et 67,1 ml d'oxalate de diéthyle dans 600 ml de méthanol en maintenant la température inférieure à 10°C. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 3 heures puis on ajoute 1 l d'éther sec. On agite encore pendant 20 minutes, filtre, lave le précipité à l'éther et le sèche sous vide pour obtenir 74,6 g du sel de sodium attendu.

40 B) Ester méthylique de l'acide 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylique.

Une suspension de 26,3 g du sel de sodium obtenu précédemment et 23,5 g de chlorhydrate de 2,4-dichlorophénylhydrazine dans 250 ml d'acide acétique est chauffée à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est versé sur 250 g de glace, les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau et séchés sous vide pour fournir 26,3 g d'ester, F=167°C.

45 C) Acide 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylique.

Une solution de 3,70 g de KOH dans 35 ml d'eau est ajoutée à une solution de 10,0 g d'ester obtenu précédemment dans 35 ml de méthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, refroidi à température ambiante et versé dans 100 ml d'eau puis neutralisé par une solution d'HCl à 5 %. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'eau puis au pentane et séchés sous vide. On obtient 9,50 g d'acide, F = 185°C.

50 D) Chlorure de l'acide 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylique.

5,8 ml de chlorure de thionyle sont ajoutés à une suspension de 9,50 g de l'acide obtenu précédemment dans 100 ml de toluène et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le solvant est ensuite évaporé puis le résidu est repris dans 50 ml de toluène et le solvant est réévaporé (processus répété deux fois). On obtient 8,28 g de chlorure d'acide.

55 E) N-(2-adamantyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carbo-xamide

Une solution de 0,50 g du chlorure d'acide obtenu précédemment dans 10 ml de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,30 g de chlorhydrate de 2-adamantaneamine et de 0,41 ml de triéthylamine dans 10 ml de CH₂Cl₂ refroidie à 0°C. Le mélange est ensuite agité à température ambiante pendant

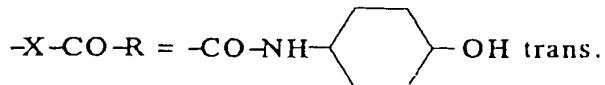
16 heures puis versé dans 30 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ et la phase organique est lavée successivement avec une solution d'HCl à 5 %, à l'eau, par une solution de Na₂CO₃ à 5 % puis par une solution de NaCl saturée. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le produit brut est cristallisé dans le benzène à chaud pour donner 0,32 g de cristaux blancs, F = 203°C.

EXEMPLE 2

N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

10

(I) : w₂, w₄ = Cl ; g₄ = Cl ; R₄ = H ;



A) trans-4-triméthylsilyloxycyclohexylamine.

Une solution de 1,85 ml de chlorotriméthylsilane dans 10 ml de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2,0 g de chlorhydrate de trans-4-hydroxycyclohexylamine et de 4,05 ml de triéthylamine dans 20 ml de CH₂Cl₂ refroidie à 0°C. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé à l'eau et extrait. La phase organique est lavée successivement à l'eau, par une solution de Na₂CO₃ à 5 % et de NaCl saturée. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants, on obtient 1,43 g d'amine (liquide incolore).

B) N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

25 Une solution de 0,60 g de chlorure d'acide préparé précédemment selon l'exemple 1D) dans 10 ml de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,35 g de trans-4-triméthylsilyloxycyclohexylamine et 0,32 ml de triéthylamine dans 10 ml de CH₂Cl₂ refroidie à 0°C. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange est versé dans 30 ml d'eau glacée, et extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est lavée successivement par HCl à 5 % et par une solution de NaCl saturée puis séchée sur MgSO₄ et évaporée. 30 Le produit brut est dissous dans 15 ml de THF ; on ajoute à la solution 15 ml d'HCl à 5 % et agite pendant 1 heure. Le mélange est alors extrait à l'éther et lavé à l'eau puis séché sur MgSO₄ et évaporé pour donner après cristallisation dans CH₃OH, 0,20 g du pyrazole attendu, F = 209°C.

En procédant selon l'EXAMPLE 1 ci-dessus, à partir, par exemple, des dérivés acides ou esters ci-dessous décrits dans le TABLEAU A, on prépare les composés décrits dans les TABLEAUX I à XII ci-après.

35

40

45

50

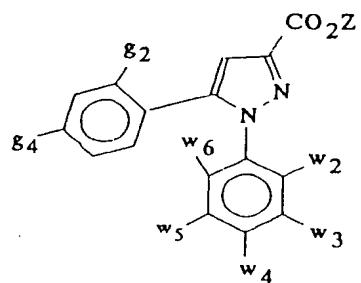
55

TABLEAU A

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

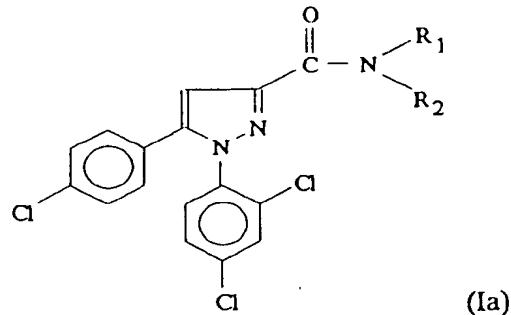
w ₂	w ₃	w ₄	w ₅	w ₆	g ₂	g ₄	F ; °C Z = H	F ; °C Z = CH ₃
H	H	CH ₃	H	H	H	Cl	185	98
H	Cl	Cl	H	H	H	Cl	162	147
H	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	188	145
Cl	H	H	Cl	H	H	CH ₃	232	132
Cl	H	H	Cl	H	H	CF ₃	214	179
Cl	Cl	H	H	H	H	CH ₃	214	101
H	H	CH ₃	H	H	Cl	Cl	188	102
H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	224	118
H	H	OCH ₃	H	H	H	Cl	168	-
Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	255	214
Cl	H	Cl	H	H	H		115	138
Cl	H	Cl	H	H	H	Br	188	177
H	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	106	166

TABLEAU I

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

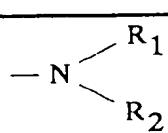
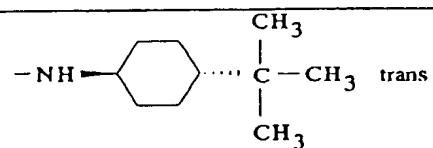
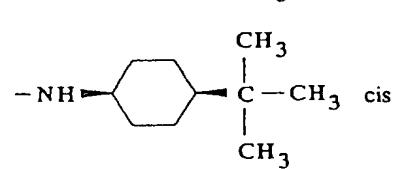
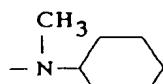
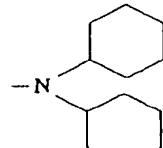
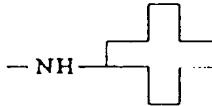
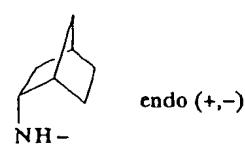
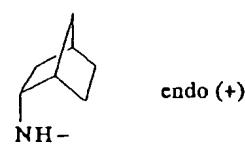
Exemple n°	$\begin{array}{c} \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_1 \\ \\ R_2 \end{array}$	F ; °C ou $[\alpha]^{20}_D$	Sel
3	$-\text{NH}-\text{(CH}_2)_2-\text{CH}_3$	100	
4	$-\text{NH}-\text{(CH}_2)_2-\text{C}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_5$	102	
5	$-\text{NH}-\text{(CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	60	
6	$-\text{NH}-\text{(CH}_2)_4-\text{CH}_3$	97	
7	$-\text{NH}-\text{C}(\text{H})-\text{CH}_3$	152	
8	$-\text{N}(\text{C}_5\text{H}_{11})_2$	(1)	
9	$-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_5$	152	

55

TABLEAU I (suite 1)

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \\ \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C ou $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$	Sel
10	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	148	
11	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \end{array}$	162	
12	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cycloheptane} \end{array}$	83	
13	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclooctane} \end{array}$	132	
14	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---CH}_3 \text{ trans} \end{array}$	186	
	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---CH}_3 \text{ cis} \end{array}$	165	
16	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---C}_2\text{H}_5 \end{array}$	134	
17	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---CH}_3 \end{array}$	144	
18	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---CH}_3 \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	174	
19	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---OCH}_3 \end{array}$	188	
20	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{Cyclohexane} \text{---CH}_3 \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	120	

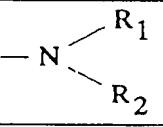
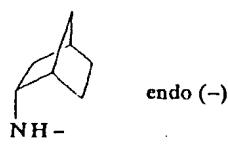
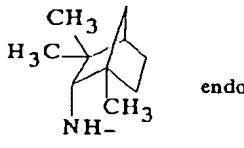
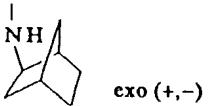
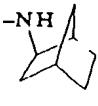
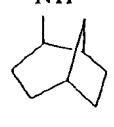
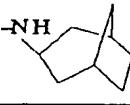
TABLEAU I (suite 2)

Exemple n°		F ; °C ou [α] _D ²⁰	Sel
21		208	
22		81	
23		122	
24		188	
25		194	
26		190	
27		183 + 14,1°	

50

55

TABLEAU I (suite 3)

Exemple n°		F; °C ou [α] ²⁰ D	Sel
28		182 - 14,1°	
29		178	
30		191	
31		185 + 10,2°	
32		184 - 10,6°	
33		170	
34		198	

50

55

TABLEAU I (suite 4)

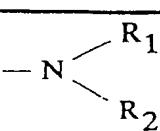
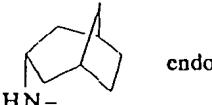
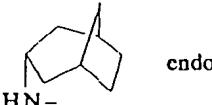
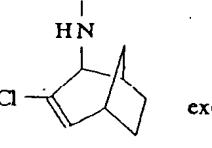
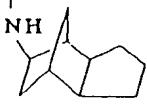
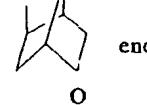
Exemple n°	 	F ; °C ou [α] _D ²⁰	Sel
35		182	
36		188	
37		141	
38		197	
39		209	
40		164	
41	 endo	184	
42	 exo	180	

TABLEAU I (suite 5)

	Exemple n°		F ; °C ou [α]D ²⁰ Sel
5	43		233
10	44		220
15	45		156 +11,7°
20	46		151 -61,6°
25	47		168
30	48		108
35	49		161
40	50		154
45	51		112
50			

TABLEAU I (suite 6)

	Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \\ \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C ou $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$	Sel
5				
10	52	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	159	
15	53	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2 \end{array}$	149	
20	54	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	125	
25	55	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	220	
30	56	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	118	
35	57	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	158	
40	58	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	234	HCl
45	59	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	96	
50	60	$\begin{array}{c} \text{---NH---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \end{array}$	95	

TABLEAU I (suite 7)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Exemple n°		F ; °C ou [α]D ²⁰	Sel
61		179	
62		172	
63		215 (déc)	HCl
64		184	
65		195(déc)	HCl
66		158	
67		147	
68		186	
69		205	HCl

55

TABLEAU I (suite 8)

Exemple n°		F ; °C ou [α]²⁰ D Sel
70		136
71		208
72		162
73		139

(1) Spectre de RMN du composé de l'exemple 8 ; (200MHz, DMSO d⁶) : 0,74 (3H, t J = 5Hz, CH₃) ; 0,91 (3H, t J = 5Hz, CH₃) ; 1,41–1,69 (12H, m, 6CH₂) ; 3,43 (2H, t, NCH₂) ; 3,66 (2H, s, NCH₂) ; 7,06 (1H, s, H pyrazole) ; 7,29 (2H, d J = 8Hz, Har) ; 7,49 (2H, d J = 8Hz, Har) ; 7,62–7,77 (2H, m, Har) ; 7,92 (1H, d J = 2Hz, Har).

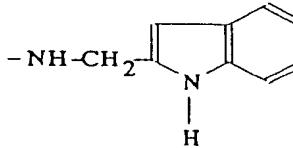
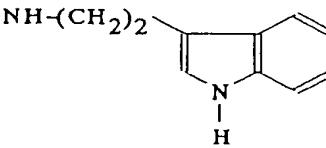
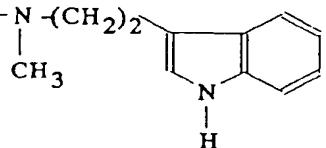
30

TABLEAU II

Exemple n°		F ; °C
74		95

55

TABLEAU II (suite)

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
75	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NH}-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	114
76	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11} \\ \\ -\text{N}-\text{C}_5\text{H}_{11} \end{array}$	59
77	$-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 	175
78	$-\text{NH}-\text{(CH}_2)_2-$ 	178
79	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{(CH}_2)_2-$ 	175
80	$-\text{N}$ 	147

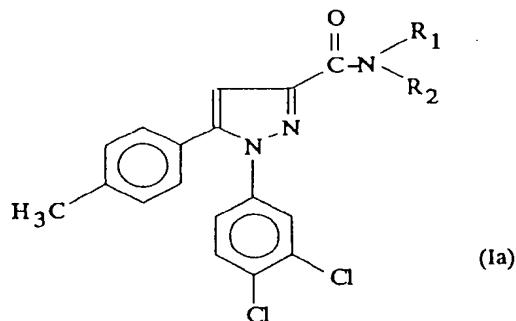
45

50

55

TABLEAU III

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
81	$-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$	144
82	$-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$ trans	165
83	$-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$ cis	143
84	$-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$	155
85	$-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$	153
86	$-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$	129

55

TABLEAU III (suite 1)

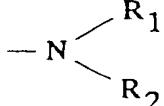
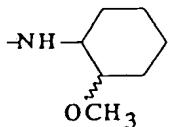
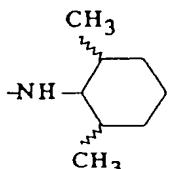
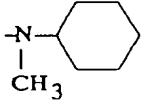
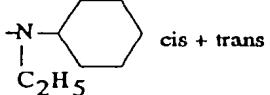
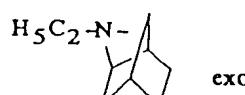
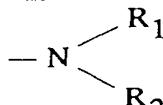
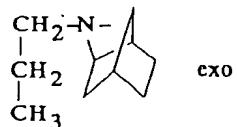
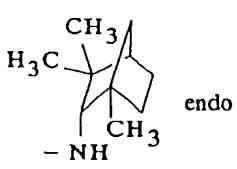
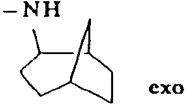
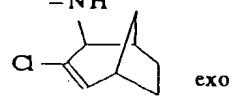
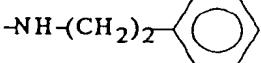
	Exemple n°		F; °C
5			
10	87		140
15	88		148
20	89		137
25	90		63
30	91		156
35	92		149 - 15,1°
40	93		149 + 15,1°
45	94		(2)
50	95		48
55			

TABLEAU III (suite 2)

Exemple n°	 $\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
96		57
97		157
98		168
99		156
100		112

(2) Spectre de RMN du composé de l'exemple 94 (200MHz, DMSO d⁶) : 1,14-1,80 (10H, m, norbornyle) 2,34 (3H, s, CH₃ tolyle) ; 3,12 (3H, se, NCH₃) ; 4,40 (1H, t, N-CH norbornyle) ; 6,90 (1H, s, H pyrazole) ; 7,23-7,31 (2H, m, Har) ; 7,71-7,77 (5H, m, Har).

40

45

50

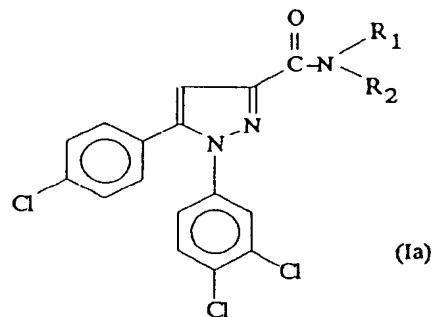
55

TABLEAU IV

5

10

15



20

25

30

35

40

45

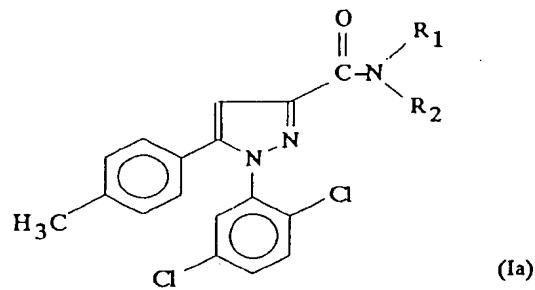
50

55

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
101	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$	154
102	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11$ CH ₃	149
103	$-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_11$ CH ₃	136
104	$-\text{NH}-$ 	165
105	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N}-$ 	134

TABLEAU V

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

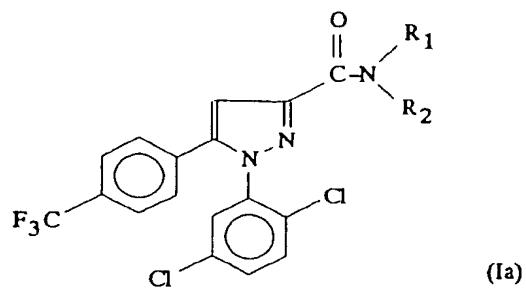
Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{---N} \backslash \\ \quad \quad \quad \text{R}_1 \\ \quad \quad / \\ \quad \quad \quad \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
106	$\text{---NH---}\text{C}_6\text{H}_11$	205
107	$\text{---NH---}\text{C}_6\text{H}_11$ + CH_3	175
108	$\text{---N} \backslash$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$ $\quad \quad /$ ---CH_3	214
109	HN--- exo	240
110	$\text{H}_5\text{C}_2\text{---N---}$ exo	124
111	$\text{CH}_2 \begin{array}{c} \text{---N---} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ exo	124

TABLEAU VI

5

10

15



20

25

30

35

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
112		215
113		55
114		168

40

45

50

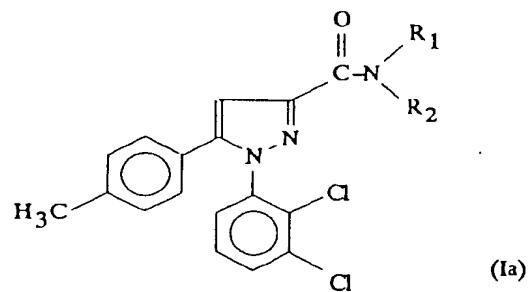
55

TABLEAU VII

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

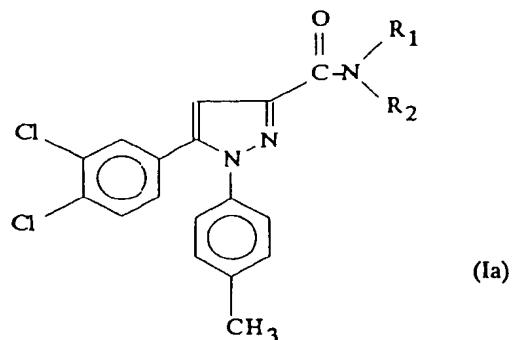
Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	F ; °C
115	$\text{---NH---}\text{C}_6\text{H}_11$	193
116	$\text{---NH---}\text{C}_6\text{H}_11$ with a methyl group at the bridgehead position	168
117	$\text{---N} \begin{array}{c} \\ \text{---CH}_3 \end{array} \text{---}\text{C}_6\text{H}_11$	152
118	$\text{HN---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ with an exo substituent	216
119	$\text{H}_3\text{C---N---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ with an exo substituent	154
120	$\text{H}_5\text{C}_2\text{---N---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ with an exo substituent	102

TABLEAU VIII

5

10

15



(Ia)

20

25

30

35

40

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ -\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{---} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
121	$-\text{NH}-\text{C}_7\text{H}_{14}$	146
122	$-\text{NH}-\text{C}_7\text{H}_{14}$ $\text{---} \text{CH}_3$	115
123	$-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3-\text{C}_7\text{H}_{14}$	119
124	$\text{HN}-$ $\text{---} \text{C}_7\text{H}_{14}$ exo	115
125	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N}-$ $\text{---} \text{C}_7\text{H}_{14}$ exo	112

45

50

55

TABLEAU IX

5

10

15

20

25

30

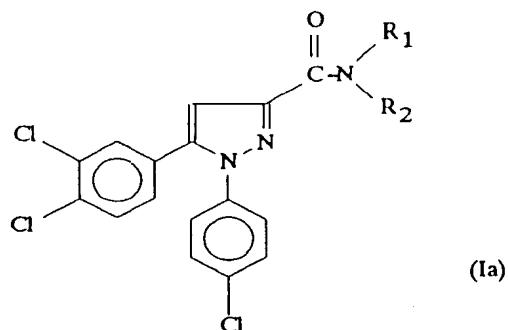
35

40

45

50

55



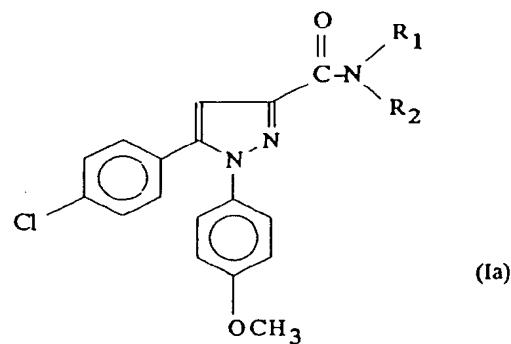
Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{—N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
126	$\text{HN}-\text{C}_7\text{H}_{14}$	150
127	$\text{HN}-\text{C}_7\text{H}_{14}$ CH_3	142
128	$\text{HN}-$ 	159
129	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{N}-$ 	108

TABLEAU X

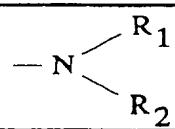
5

10

15



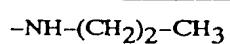
20



F ; °C

25

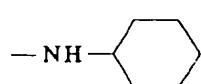
130



144

30

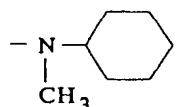
132



123

35

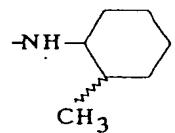
133



108

40

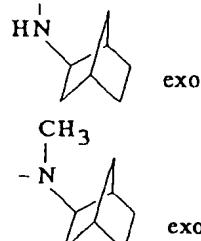
134



120

45

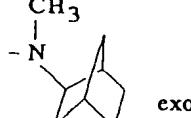
135



169

50

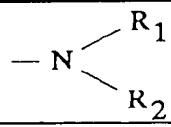
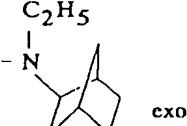
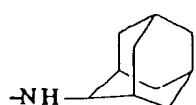
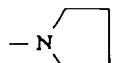
136



68

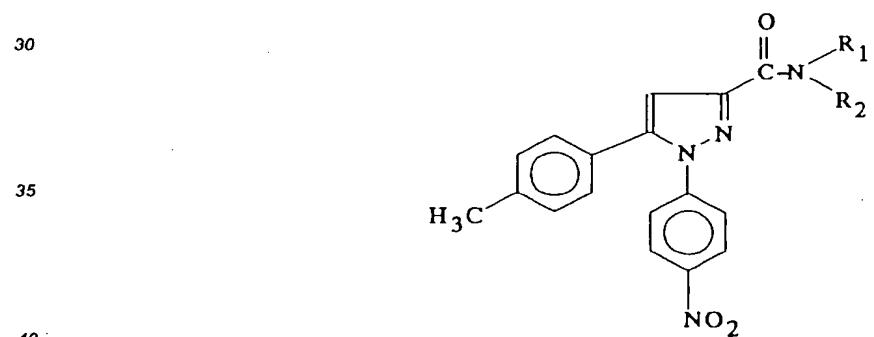
55

TABLEAU X (suite)

Exemple n°		F ; °C
137		58
138		182
139		152

25

TABLEAU XI



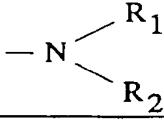
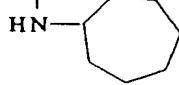
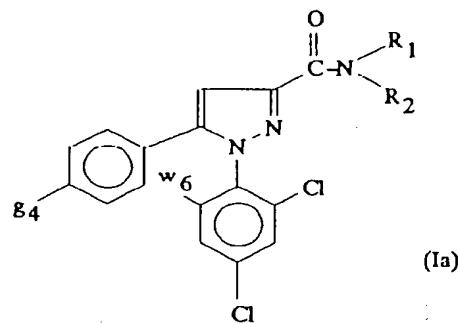
Exemple n°		F ; °C
140		260
141		191
142		182

TABLEAU XII

5

10

15



20

25

30

35

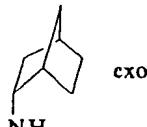
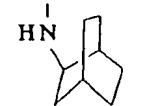
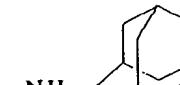
40

45

50

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{---N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	g4	w6	F; °C
143	$-\text{NH}-\text{(CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	Br	H	130
144	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_11-$	Cl	Cl	224
145	$-\text{NH}-\text{C}_7\text{H}_13-$	Br	H	148
146	$-\text{NH}-\text{C}_7\text{H}_{11}-$	Cl	Cl	245
147	$-\text{NH}-\text{C}_7\text{H}_{11}-$	Br	H	206
148	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{C}_7\text{H}_{11}- \end{array}$ exo	Cl	Cl	231
149	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{C}_7\text{H}_{11}- \end{array}$ exo	Br	H	201

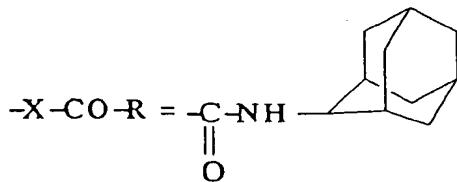
TABLEAU XII (suite)

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N}- \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	g_4	w_6	$F; ^\circ\text{C}$
150	 cxo		H	165
151		Br	H	209
152			H	204

EXEMPLE 153

30 N-(2-adamantyl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide.

(I) : $g_4 = \text{Cl}$; $w_2, w_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{CH}_3$;



A) Sel de lithium du 2,4-dioxo-(4-chlorophényl)butanoate d'éthyle.

45 60 ml de solution du sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane 1,0 M dans le THF sont introduits dans 240 ml d'éther anhydre. Le mélange est refroidi à -78°C et une solution de 10,12 g de 4-chloropropiophénone dans 50 ml d'éther est introduite goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à -78°C, on introduit rapidement une solution de 9,16 ml d'oxalate de diéthyle dans 50 ml d'éther puis on laisse remonter la température et on agite pendant 5 heures à température ambiante. Le précipité jaune pâle formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 6,32 g du sel attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylique.

Cet ester est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1B) à partir du sel de lithium obtenu précédemment, et purifié par recristallisation dans l'éther isopropylique. $F = 105^\circ\text{C}$.

C) Composé 153.

55 Cet amide est obtenu à partir de l'ester précédent de la même façon que dans l'exemple 1C), 1D) et 1E), par transformation de l'ester en chlorure d'acide et réaction de celui-ci avec la 2-adamantaneamine et purification par recristallisation dans l'éther isopropylique, $F = 190^\circ\text{C}$.

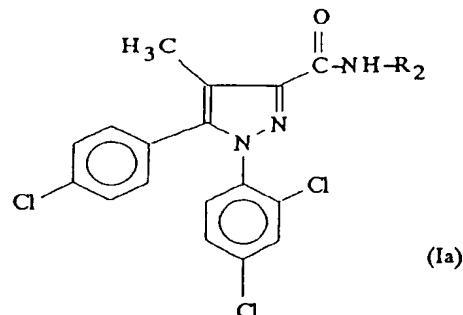
En procédant selon l'exemple 153 ci-dessus on prépare les amides décrits dans le TABLEAU XIII ci-après.

TABLEAU XIII

5

10

15



20

25

30

35

40

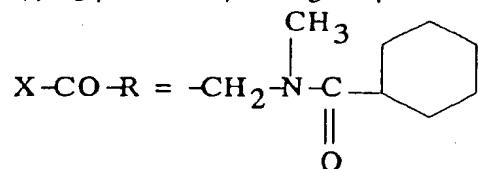
Exemple n°	NH-R ₂	F ; °C
154		78
155		85
156		148
157		155
158		201

EXEMPLE 159 N-[1-(para-tolyl)-5-(4-chlorophényl)-1H-pyrazol-3-ylméthyl]-N-méthylcyclo-hexylcarboxamide.

45

50

(I) : g₄ = Cl ; w₄ = CH₃ ; R₄ = H ;



55

A) N-méthyl-1-(p-tolyl)-5-(4-chlorophényl)-1H-pyrazole-3-carboxamide.

0,50 g de chlorure de l'acide 1-(4-méthylphényl)-5-(4-chlorophényl)-3-pyrazole-carboxylique en solution dans 5 ml de CH₂Cl₂ sont ajoutés goutte à goutte à 100 ml d'une solution de méthylamine à 33 % dans l'éthanol. Après 2 heures d'agitation à température ambiante on concentre sous vide, reprend le résidu à l'aide d'un mélange Na₂CO₃ 5 % + AcOEt, décante, lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants. Le résidu est repris dans l'éther isopropylique, les cristaux obtenus sont filtrés et séchés sous vide. On obtient 0,44 g de l'amide attendu, F = 138°C.

B) N-méthyl-[1-(p-tolyl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*pyrazol-3-yl]méthylamine.

8,76 d'amide obtenu précédemment dissous dans 25 ml de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte à une température comprise entre 0 et 5°C à 75 ml d'une solution 1,0M de BH₃ dans le THF. Après retour à température ambiante, on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 16 heures puis on coule en refroidissant au bain de glace 18 ml d'HCl 6N. On agite pendant 1 heure et demi à température ambiante puis distille le THF et concentre sous vide. Le mélange réactionnel est alors alcalinisé par NaOH en pastille jusqu'à pH = 9-10 ; on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur MgSO₄, évapore les solvants et purifie le brut obtenu par chromatographie sur gel de silice (300 g), éluant: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3 (v/v). On obtient 6,0 g d'amine, F = 85°C.

C) Composé 159

A une solution de 0,46 g d'amine précédente dans 10 ml de CH₂Cl₂ on ajoute successivement 0,62 ml de triéthylamine puis une solution de 0,23 g de chlorure d'acide cyclohexanoïque dans 5 ml de CH₂Cl₂. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est repris par 30 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par Na₂CO₃ 5 %, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄ puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (25 g), éluant : toluène/AcOEt 70/30 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide et le résidu est recristallisé de l'éther isopropylique. On obtient 0,38 g d'amide, F = 124°C.

En procédant selon l'EXEMPLE 159 ci-dessus, on prépare les amides décrits dans les TABLEAUX XIV et XV ci-dessous.

25

30

35

40

45

50

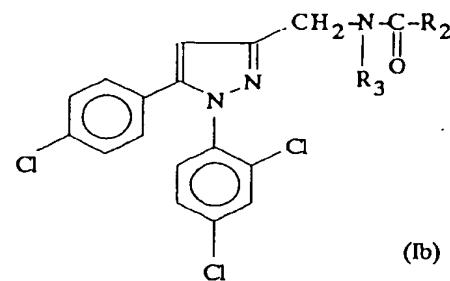
55

TABLEAU XIV

5

10

15



20

25

30

35

40

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{-N}-\text{C}-\text{R}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	F ; °C
160	$\begin{array}{c} \text{-NH}-\text{C}(\text{O})-\text{Cyclohexyl} \end{array}$	178
161	$\begin{array}{c} \text{-NH}-\text{C}(\text{O})-\text{Cyclohexyl} \end{array}$	148
162	$\begin{array}{c} \text{-NH}-\text{C}(\text{O})-\text{Bicyclo[2.2.1]hept-2-yl} \end{array}$	148
163	$\begin{array}{c} \text{-N}-\text{C}(\text{O})-\text{Cyclohexyl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	123
164	$\begin{array}{c} \text{-NH}-\text{C}(\text{O})-\text{4-Chlorophenyl} \end{array}$	142

45

50

55

TABLEAU XIV (suite)

Exemple n°	$\begin{array}{c} -N-C-R_2 \\ \\ O \\ R_3 \end{array}$	F ; °C
165		175
166		225
167		155
168		228

35

40

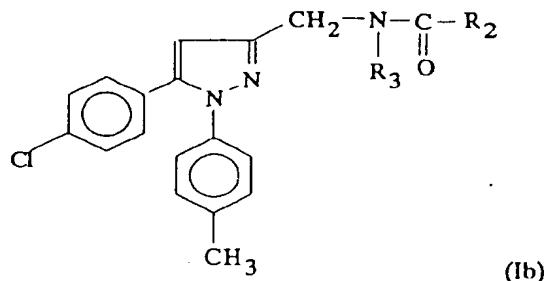
45

50

55

TABLEAU XV

5



10

15

Exemple n°	$\begin{array}{c} -N-C-R_2 \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array}$	F ; °C
169	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array}$	103
170	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array}$	166
171	$\begin{array}{c} -NH-C \\ \\ O \\ \\ R_3 \end{array}$	165

35

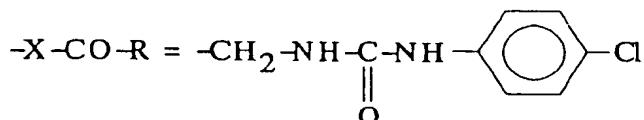
EXAMPLE 172

N-[1-(2,4-Dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl-méthyl]-N'-(4-chlorophényl)urée.

40

(I) : g₄ = Cl ; w₂, w₄ = Cl ; R₄ = H ;

45

A) 1-(2,4-Dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide.

Cet amide est obtenu de la même façon que l'exemple 159A par réaction du chlorure d'acide décrit dans l'exemple 1D avec une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol. F = 178°C.

B) [1-(2,4-Dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthylamine.

Cette amine est obtenue de la même façon que l'exemple 159B par réduction de l'amide précédemment obtenue avec BH₃ dans le THF.

C) Composé 172.

0,20 g de 4-chlorophénylesocyanate sont additionnés à 0,45 g d'amine précédente en solution dans 10 ml de toluène et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 20 ml d'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis séché sur MgSO₄ et les solvants sont évaporés. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (20 g), éluant : toluène/AcOEt 60/40 (v/v). La concentration des fractions de produit pur fournit un résidu qui est recristallisé dans un mélange isopropanoVéther isopropylique. On obtient 0,18 g d'urée attendue, F = 172°C.

55

En procédant selon l'EXEMPLE 172 ci-dessus, on prépare les urées décrites dans le TABLEAU XVI ci-après.

5

TABLEAU XVI

10				
15			(Ic)	
20				
25	Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \\ -\text{X}-\text{N}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	w2	w4
30	173	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Cyclohexyl}$	Cl	Cl
35	174	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Phenyl}$	Cl	Cl
40				122
45				88

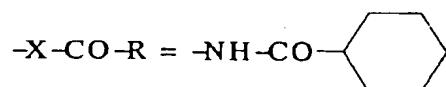
50

55

TABLEAU XVI (suite)

Exemple n°	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \\ -\text{X}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}_2 \end{array}$	w ₂	w ₄	F ; °C
175	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	Cl	Cl	120
176	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	Cl	Cl	157
177	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$	Cl	Cl	157
178	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	Cl	Cl	138
179	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	H	CH ₃	183
180	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	H	CH ₃	148

EXEMPLE 181

N-[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]cyclohexylcarboxamide.(I) : g₄ = Cl ; w₂, w₄ = Cl ; R₄ = H ;A) N-(Tertiobutoxycarbonyl)-[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]amine.

À une solution de 2,05 ml d'azidure de diphenylphosphoryle dans 40 ml de t-butanol anhydre, on ajoute 3,25 g de l'acide 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-3-pyrazolecarboxylique obtenu selon l'exemple 1C) puis 1,32 ml de triéthylamine et on chauffe le mélange réactionnel à reflux sous azote pendant 12 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est traité par une solution saturée de NaHCO₃ et extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau puis par une solution de NaCl saturée, séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice 70-230 mesh, éluant : CH₃OH/CH₂Cl₂ 1/99 (v/v). On obtient 1,09 g du produit attendu.

B) Chlorhydrate de 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)- 1*H*-pyrazol-3-yl-ammonium.

1,09 g du produit précédent sont dissous dans 20 ml d'une solution saturée d'HCl dans EtOH diluée

à 50 % et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est trituré dans l'acétate d'éthyle à reflux puis filtré et séché sous vide. On obtient 0,55 g du chlorhydrate.

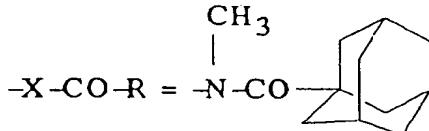
5 C) Composé 181.

Une solution de 0,11 ml de chlorure de l'acide cyclohexanecarboxylique dans 2 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte à une solution de 0,20 g du chlorhydrate obtenu dans l'exemple précédent et 0,19 ml de triéthylamine dans 5 ml de CH_2Cl_2 . Après 24 heures d'agitation à température ambiante le mélange est lavé successivement avec une solution d'HCl 5 %, à l'eau, avec une solution de Na_2CO_3 5 % puis avec une solution de NaCl saturée, séché sur MgSO_4 , puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est cristallisé dans $i\text{Pr}_2\text{O}$. On obtient 0,12 g de l'amide attendu, $F = 213^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 182

15 N-méthyl-N-[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazol-3-yl]adamantyl-1-carboxamide.

$$(I) : w_2 = w_4 = \text{Cl} ; g_4 = \text{Cl} ; R_4 = \text{H} ;$$



A) N-[1-(2,4-dichlorophényle)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazol-3-yl]formamide.

25 Dans un mélange de 4 ml d'acide formique et 0,5 ml d'anhydride acétique refroidi au bain de glace on ajoute par petites portions 0,50 g de 1-(2,4-dichlorophényle)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazol-3-ylamine obtenu dans l'exemple précédent. Après 30 mn d'agitation les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est repris dans l'éther isopropylique. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'éther isopropylique et séché sous vide. On obtient 0,49 g du formamide attendu, $F = 181^\circ\text{C}$.

30 B) N-méthyl-[1-(2,4-dichlorophényle)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazol-3-yl]amine.

35 Une solution de 1,15 g du formamide obtenu dans l'exemple précédent dans 10 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte à température ambiante sur une suspension de 0,24 g de LiAlH_4 dans 40 ml de THF anhydre. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 20 minutes, refroidi à 0°C et hydrolysé par 0,24 ml d'eau puis 0,24 ml de NaOH à 15 % puis 0,72 ml d'eau. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, on filtre, lave au THF et évapore le filtrat à sec. Le résidu est repris dans l'éther isopropylique, filtré et séché sous vide. On obtient 1,02 g d'amine attendue, $F = 157^\circ\text{C}$.

C) Composé 182

40 En procédant comme dans l'exemple 181C, la réaction de l'amine précédemment obtenue avec le chlorure de l'acide adamantan-1-carboxylique conduit à l'amide attendu qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice ; éluant : $\text{AcOEt}/\text{toluène}$ 7:93, $F = 65^\circ\text{C}$.

45

50

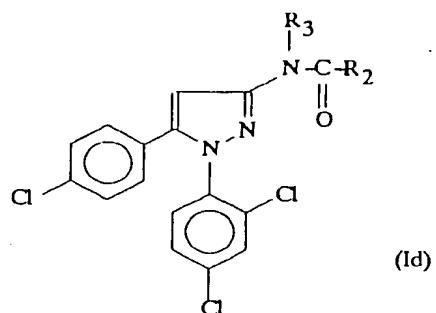
55

TABLEAU XVII

5

10

15



20

25

30

Exemple n°	R ₃	R ₂	F; °C
183	H		284
184	H		291

TABLEAU XVII (suite)

35

40

45

Exemple n°	R ₃	R ₂	F; °C
185	H	-CH ₂ -	164
186	CH ₃		127

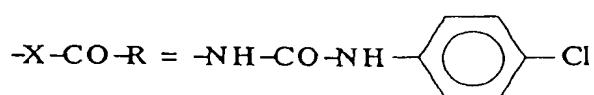
EXAMPLE 187

50

N-méthyl-[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-N'-(4-chlorophényl)urée.

(I) : w₂ = w₄ = Cl ; g₄ = Cl ; R₄ = H ;

55



A une suspension de 0,40 g de 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-ylamine obtenue

par neutralisation du chlorhydrate obtenu dans l'exemple 181B dans 15 ml de toluène on ajoute 225 mg de 4-chlorophénylesiocyanate et on chauffe le mélange à 40°C pendant 1 heure puis on laisse réagir à température ambiante pendant 16 heures. Le précipité obtenu est filtré, lavé au toluène et séché sous vide. On obtient 0,46 g de l'urée attendue, F = 215°C.

5

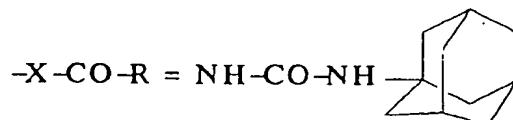
EXAMPLE 188

N-[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-N'-(1-adamantyl)urée.

10

$$(I) : w_2 = w_4 = \text{Cl} ; g_4 = \text{Cl} ; R_4 = \text{H} ;$$

15



A une solution de 10,0 g du chlorure d'acide obtenu selon l'exemple 1D dans 320 ml d'acétone refroidie à 0°C on ajoute une solution de 2,54 g d'azoture de sodium dans 10 ml d'eau. Après 1 heure d'agitation à 0°C, le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétone puis séché sous vide. On obtient 9,86 g de l'azoture d'acyle attendu.

20

B) N-[1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-N'-(1-adamantyl)-urée.

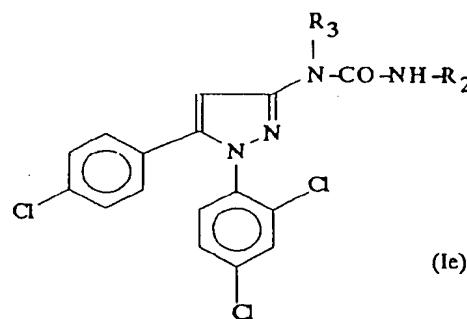
25

Une solution de 1,00 g d'azoture d'acyle obtenu dans l'exemple précédent dans 5 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante on ajoute à la solution d'isocyanate ainsi obtenue 0,39 g de 1-adamantanamine et agite le mélange pendant 1 heure et demie. Le précipité obtenu est filtré, lavé au toluène puis à l'éther isopropylique puis purifié par trituration dans un mélange acétone/méthanol. Après séchage sous vide, on obtient 0,48 g de l'urée attendue, F = 244°C.

30

TABLEAU XVIII

35



40

45

Exemple n°	R ₃	R ₂	F; °C
189	H		227
190	CH ₃		144

50

55

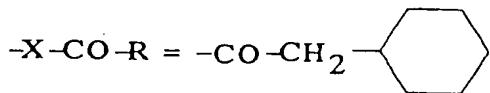
EXEMPLE 191

1-Cyclohexylméthyl-[1-(2,4-dichlorophényle)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazol-3-yl]-cétone.

5

(I) : $g_4 = \text{Cl}$; $w_2, w_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$;

10



2,5 ml d'une solution 0,625 M de MnLi_2Cl_4 dans le THF (Tetrahedron 1989, 45, 4163) sont refroidis à 0°C et on y ajoute goutte à goutte 3,12 ml d'une solution 0,50M de bromure de méthylcyclohexylmagnésium dans le THF puis le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est alors refroidi à -10°C et une solution de 0,50 g du chlorure d'acide préparé selon l'exemple 1D), dans 8 ml de THF, est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures puis hydrolysé par une solution saturée de NH_4Cl , extrait à l'éther, lavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation des solvants, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice 230-400 mesh, éluant : AcOEt/hexane 5/95 (v/v). On obtient ainsi 0,09 g de cétone attendue, $F = 118^\circ\text{C}$.

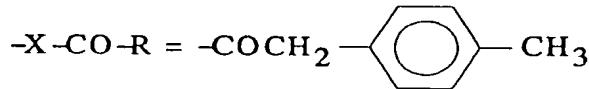
EXEMPLE 192

1-[1-(2,4-Dichlorophényle)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazol-3-yl]-2-(méthyl-4-phényle)-1-éthanone.

25

(I) : $g_4 = \text{Cl}$; $w_2, w_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$;

30



A) 1-(2,4-Dichlorophényle)-3-cyano-5-(4-chlorophényle)-pyrazole.

Une solution de 0,70 g de 1-(2,4-dichlorophényle)-5-(4-chlorophényle)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide obtenu selon l'exemple 172A et 0,74 ml de chlorure de mésyle dans 6 ml de pyridine est chauffée à 50°C pendant 8 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu dissous dans 20 ml de CH_2Cl_2 . On lave successivement avec une solution d'HCl à 5 % puis à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl, on séche sur MgSO_4 puis évapore le solvant. Le résidu est cristallisé dans l'éther isopropyle. On obtient 0,66 g du nitrile attendu, $F = 123^\circ\text{C}$.

B) Composé 192

40

6,3 ml d'une solution de chlorure de méthyl-4-benzylmagnésium, 1,0M dans l'éther éthylique sont ajoutés goutte à goutte sur une solution de 0,73 g du nitrile précédent dans 20 ml d'éther éthylique. Après 2 heures de réaction à température ambiante le mélange est hydrolysé par 50 ml d'acide chlorhydrique à 5 % et le mélange biphasique résultant est agité pendant 30 minutes. Le précipité rose formé est filtré, lavé à l'eau et à l'éther éthylique puis dissous dans 100 ml de CH_2Cl_2 et agité 30 minutes en présence d'environ 10 g de silice humide. La silice est ensuite filtrée, le filtrat évaporé et le résidu cristallisé dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{iPr}_2\text{O}$. On obtient 0,37 g de la cétone attendue, $F = 175^\circ\text{C}$.

50

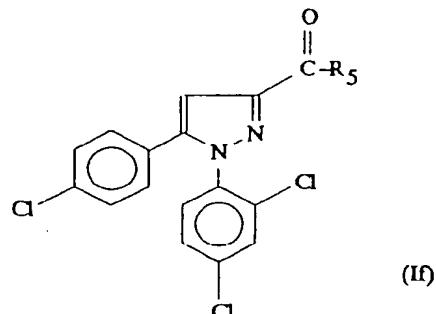
55

TABLEAU XIX

5

10

15



20

25

30

Exemple n°	R ₅	F ; °C
193	-CH ₂ -CH ₂ -Cyclohexyl	129
194	-CH ₂ -Bicyclo[2.2.1]heptane	152

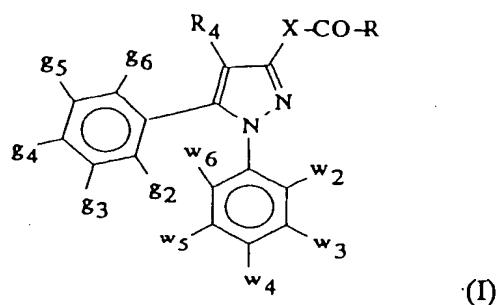
Revendications

35

1. Composé de formule :

40

45



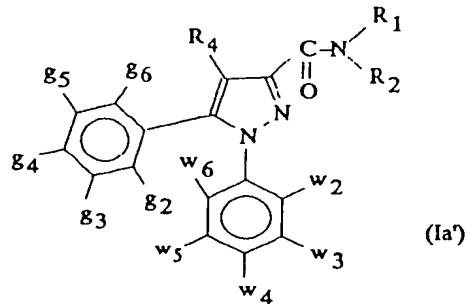
dans laquelle

50

- g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ sont identiques ou différents, et représentent indépendamment l'hydrogène, un atome de chlore ou de brome, un (C₁-C₃) alkyle, un (C₁-C₃) alcoxy, un trifluorométhyle, un groupe nitro et g₄ représente éventuellement un groupe phényle ;
- R₄ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₃) alkyle ;
- X représente soit une liaison directe soit un groupe -(CH₂)_x-N(R₃)- dans lequel R₃ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₃) alkyle et x représente zéro ou un ;
- R représente
 - . un groupe -NR₁R₂, dans lequel R₁ et R₂ représentent indépendamment un (C₁-C₆) alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₅) éventuellement substitué ; un groupe amino (C₁-C₄) alkyle dans lequel l'amino est éventuellement disubstitué par un (C₁-C₃) alkyle ; un cy-

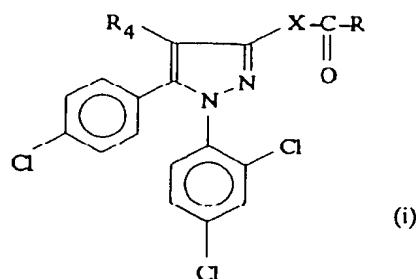
5 cloalkyl(C₁-C₃)alkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₁₂) ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, par un (C₁-C₅) alkyle, ou par un (C₁-C₅) alcoxy ; un phényl (C₁-C₃) alkyle ; un diphenyl (C₁-C₃) alkyle ; un naphtyle ; un anthracényle ; un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons non substitué ou substitué par un (C₁-C₃) alkyle, un hydroxy-
10 le ou un benzyle ; un 1-adamantylméthyle ; un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₁-C₅) alcoxy ; un (C₁-C₃) alkyle substitué par un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un (C₁-C₅) alkyle ou un (C₁-C₅) alcoxy ; ou bien R₁ est l'hydrogène et R₂ est tel que défini ci-dessus ; ou bien encore R₁ et R₂ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons, ledit radical hétérocyclique étant autre que morpholinyle lorsque w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et g₆ sont tous hydrogène ;
15 . un groupe R₂ tel que défini ci-dessus lorsque X représente -(CH₂)_xN(R₃)- ;
. un groupe R₅ lorsque X représente une liaison directe, R₅ étant représenté par un (C₁-C₃) alkyle ; un (C₃-C₁₂) cycloalkyle non substitué ou substitué par un (C₁-C₅) alkyle ; un phényl (C₁-C₃) alkyle non substitué ou substitué par un halogène ou par un (C₁-C₅) alkyle ; un cycloalkyl (C₁-C₃) alkyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₁₂ et est non substitué ou substitué par un (C₁-C₅) alkyle ; un 2-norbornylméthyle ;
20 ou un de leurs sels éventuels.

2. Composé selon la revendication 1 de formule :



35 dans laquelle w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ et R₄ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, R₁ est l'hydrogène ou un C₁-C₆ alkyle et R₂ est un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ ou un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons choisi parmi 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyle et 4-thiomorpholinyle ou un de ses sels.

40 3. Composé selon la revendication 1 de formule :

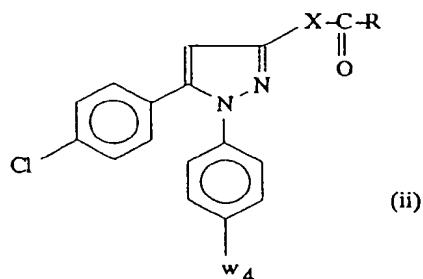


50 dans laquelle R₄, X et R sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ou un de ses sels.

- 55 4. Composé de formule (i) selon la revendication 3 dans laquelle R₄ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle ou un de ses sels.
5. Composé de formule (i) selon la revendication 4 dans laquelle R₃ est hydrogène ou méthyle et X représente une liaison directe ou un de ses sels.

6. Composé de formule (i) selon la revendication 3 dans laquelle R₄ est hydrogène ou méthyle, X est liaison directe et R représente un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ est l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ est un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ ou un radical hétérocyclique saturé de 5 à 8 chaînons choisi parmi 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle, 1-hexahydroazépinyle, 4-morpholinyle et 4-thiomorpholinyle ou un de ses sels.
- 5
7. Composé de formule (i) selon la revendication 3 dans lequel R₄ est hydrogène ou méthyle, X est -(CH₂)_x-N(R₃)-, R est -NR₁R₂, x étant zéro ou un, R₁ étant l'hydrogène, R₃ étant l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ étant un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène, un groupe (C₁-C₅)alkyle ou un groupe (C₁-C₅)alcoxy ou un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ ou un de ses sels.
- 10
8. Composé selon la revendication 1 de formule :

15



20

25

dans laquelle X et R sont tels que définis dans la revendication 1, et w₄ représente un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ou un de ses sels.

30

9. Composé de formule (ii) selon la revendication 8 dans laquelle w₄ est méthyle ou méthoxy, X représente une liaison directe et R représente un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₂ représente un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅ ou un de ses sels.
10. Composé selon la revendication 8 dans lequel w₄ est méthyle ou méthoxy, X représente un groupe -(CH₂)_x-N(R₃)- dans lequel x est zéro ou un et R₃ représente l'hydrogène ou un groupe méthyle et R représente un groupe -NR₁R₂ où R₁ représente l'hydrogène et R₂ représente un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène, un groupe (C₁-C₅) alkyle ou un (C₁-C₅) alcoxy ou un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₅, ou un de ses sels.

35

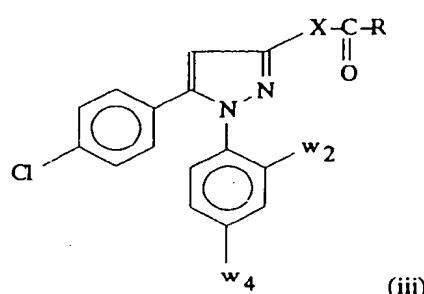
40

11. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅, g₆, R₄ et X sont tels que définis dans la revendication 1 et R représente un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ est l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle et R₂ est un groupe 2- ou 3-indolyl (C₁-C₃) alkyle ou un groupe 2- ou 3-indolylique ou un de ses sels.

45

12. Composé selon la revendication 1 de formule :

50



55

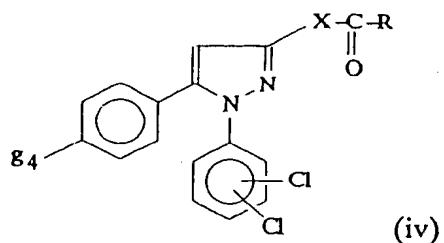
dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1, R est un groupe -NR₁R₂ dans lequel R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₆) alkyle et R₂ est un groupe 2- ou 3-indolyl (C₁-C₃) alkyle ou un groupe 2- ou 3-indolylique et soit w₂ est l'hydrogène et w₄ est un groupe méthyle ou méthoxy soit w₂ et w₄ représentent un atome de

chlore, ou un de ses sels.

13. Composé selon la revendication 1 de formule :

5

10



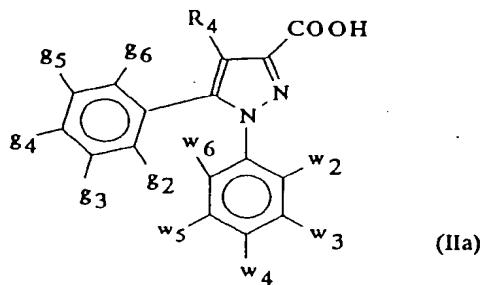
15

dans laquelle X et R sont tels que définis dans la revendication 1 et g₄ représente un atome de brome, un groupe méthyle ou trifluorométhyle ou un de ses sels.

14. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
20 on traite un dérivé de l'acide 3-pyrazolecarboxylique de formule :

25

30

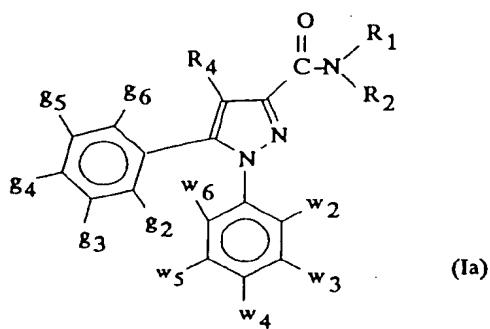


35 dans laquelle w₂, w₃, w₄, w₅ w₆, g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ et R₄ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ou une de ses formes activées, un de ses esters ou chlorures d'acides avec
. soit avec une amine de formule HNR₁R₂ dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 pour obtenir les amides de formule :

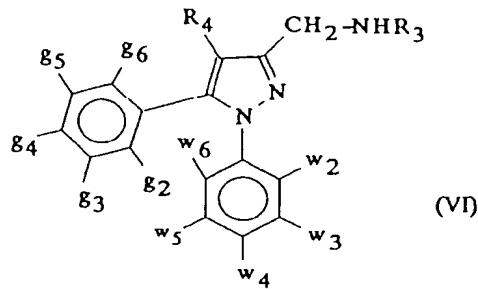
40

45

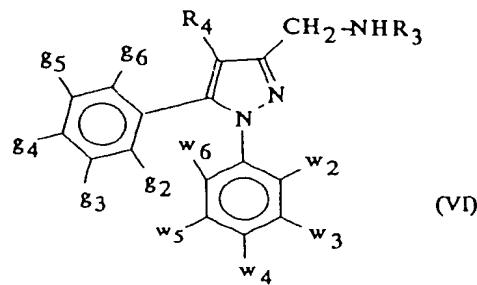
50



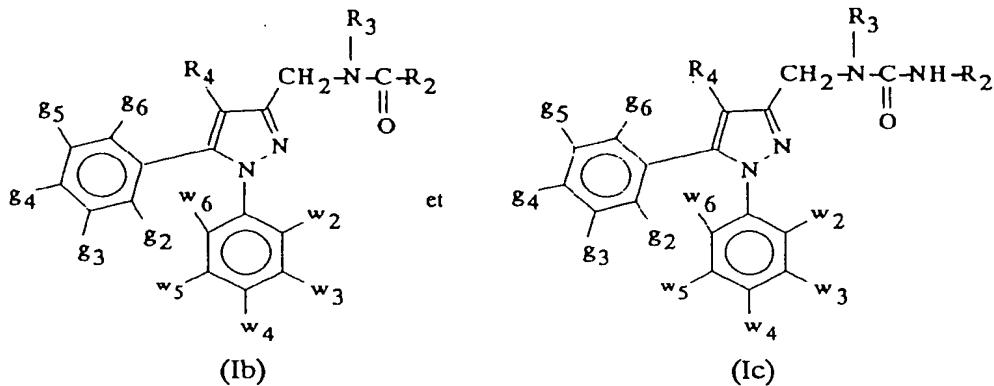
55 dans laquelle w₂, w₃, w₄, w₅ w₆, g₂, g₃, g₄, g₅, g₆, R₄, R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I),
. soit éventuellement avec une amine primaire R₃NH₂ dans laquelle R₃ est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 pour obtenir les amides intermédiaires (V) de formule :



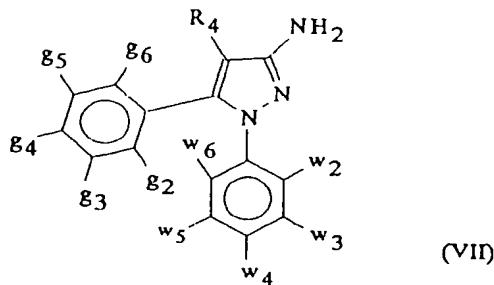
dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_4 et R_3 sont tels que définis pour (I) pour obtenir par réduction par un hydrure métallique les amines intermédiaires de formule :



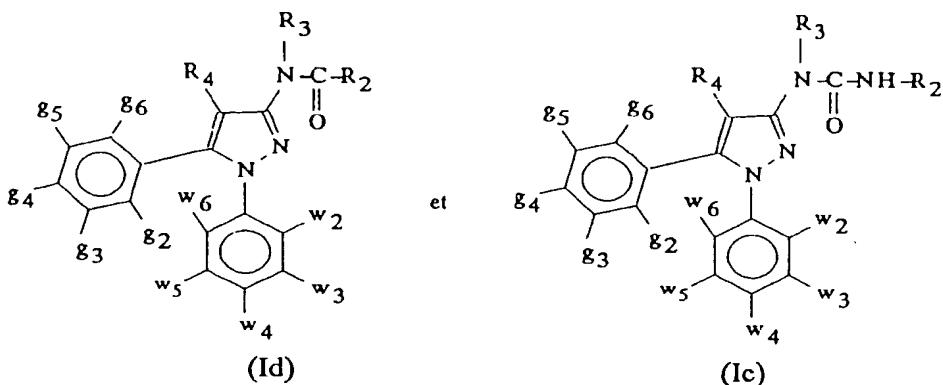
dans laquelle w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_4 et R_3 sont tels que définis pour (I), qui sont transformées en amide ou en urée de formule :



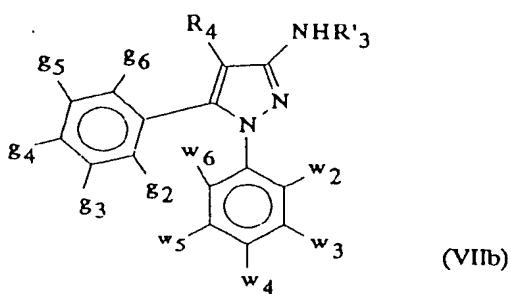
dans lesquelles w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I) par réaction avec respectivement un chlorure d'acide de formule R_2COCl ou un isocyanate de formule $R_2-N=C=O$ dans lesquels R_2 est tel que défini pour (I), soit avec un dérivé de l'azidure de diphenylphosphoryle en milieu basique suivi d'un traitement acide en milieu alcoolique pour obtenir l'amine intermédiaire de formule :



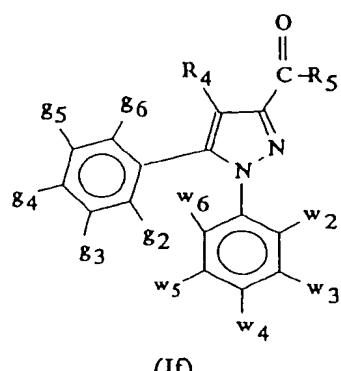
15 dans laquelle W_2 , W_3 , W_4 , W_5 , W_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I), qui est soumis à l'action d'un chlorure d'acide R_2COCl ou d'un isocyanate $R_2-N=C=O$ pour obtenir respectivement des amides et les urées de formule :



35 dans lesquelles w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) et R_3 représente l'hydrogène, les mêmes composés pour lesquels R_3 est différent de l'hydrogène étant préparés à partir de l'amine primaire (VII) ci-dessus transformée en amine secondaire de formule :

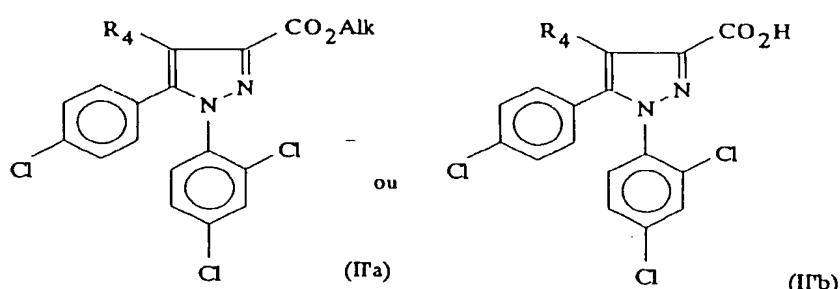


50 dans laquelle W_2 , W_3 , W_4 , W_5 , W_6 , g_2 , g_3 , g_4 , g_5 , g_6 et R_4 sont tels que définis pour (I) et R'_3 représente un (C_1 - C_2) alkyle, qui sont ensuite soumises à l'action d'un chlorure d'acide R_2COCl ou d'un isocyanate $R_2-N=C=O$ pour obtenir les amides et les urées de formule (Id) et (Ie) telles que définies ci-dessus dans lesquelles R_3 est différent de l'hydrogène,
 55 . soit avec un réactif organomanganéux R_5MnX_1 dans lequel R_5 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 et X_1 représente un halogène pour obtenir les dérivés cétoniques de formule :



15 les composés ainsi obtenus sont ensuite éventuellement transformés en l'un de leurs sels.

15. Composés de formule :



dans laquelle R₄ est tel que défini dans la revendication 1 et Alk représente un (C₁-C₅) alkyle.

- 35
16. Composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13.
17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, sous forme d'unité de dosage, dans laquelle le principe actif est mélange à au moins un excipient pharmaceutique.
- 40
18. Composition selon la revendication 17 contenant de 2,5 à 1000 mg de principe actif.

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 93 40 1614

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)		
X	EP-A-0 477 049 (ELF SANOFI) 25 Mars 1992 * le document en entier * ---	1,5,6	C07D231/14 C07D231/12 C07D231/40		
A,D	EP-A-0 418 845 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.) 27 Mars 1991 * revendications * ---	1,4,5			
A	EP-A-0 029 363 (MORISHITA PHARMACEUTICAL CO.) 27 Mai 1981 ---	1,4,5			
A	EP-A-0 248 594 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 9 Décembre 1987 * le document en entier * ---	1,4,5			
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1. vol. 21, 1973, LETCHWORTH GB pages 2532 - 2535 G.V. BOYD ET AL. 'Ring Transformations of Morpholinofurans and N-(2,3-Dihydro- 2-furilidene) morpholinium salts' * compound 16 *		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)		
	-----		C07D		
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications					
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur			
LA HAYE	31 AOUT 1993	DE JONG B.S.			
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS					
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire					
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant					